



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Incruse (umeklidyniowy bromek)
we wskazaniu:

podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu
łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z
przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-32/2015

Data ukończenia: 4 marca 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAT	test oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (CAT, COPD Assessment Test)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (forced expiratory volume in 1 second)
FVC	natężona pojemność życiowa (forced vital capacity)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GOLD	The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	długo działający agoniści receptorów β -adrenergicznych (long acting β 2-agonists)
LAMA	długo działające leki przeciwcholinergiczne (long acting muscarinic antagonists)

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
mMRC	zmodyfikowana skala duszności według British Medical Research Council
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
Pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych	pismo znak: PLR.4600.3079.2015.1.KB z dnia 02.02.2016 r. przekazane Wnioskodawcy przez MZ, w którym wskazano niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, analiz HTA względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SABA	krótko działające β_2 -mimetyki (short acting β_2 -agonists)
SAMA	krótko działający antagoniści receptora muskarynowego (short-acting muscarinic antagonist)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SGRQ	The ST. George's Respiratory Questionnaire
SMC	Scottish Medicines Consortium
TDI	wskaźnik nasilenia duszności TDI (transition dyspnea index)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
trough FEV1	wartość FEV1 mierzona przy najniższym stężeniu leku
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
w. n.	wartość należna
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
wGKS	wziewne glikokortykosteroidy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	36

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	36
4.3.	Komentarz Agencji	37
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	39
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.2.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.2.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.2.2.	Dane wejściowe do modelu	40
5.3.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.3.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
5.3.2.	Wyniki analizy progowej	44
5.3.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.4.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.4.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	49
5.4.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.4.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	51
5.4.4.	Obliczenia własne Agencji	52
5.5.	Komentarz Agencji	52
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	61
6.4.	Komentarz Agencji	62
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	64
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	65
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	66
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	67
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	68
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	68
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	70
12.	Kluczowe informacje i wnioski	71
13.	Źródła.....	74
14.	Załączniki.....	76

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.12.2015 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.3079.2015.KB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Incruse (umeklidyniowy bromek), proszek do inhalacji, podzielony, 55 µg, 30 dawek, EAN 5909991108953
 - Wnioskowane wskazanie:
Incruse jest wskazany do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- zł
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford, Middlesex, TW8 9GS
Wielka Brytania

Wnioskodawca

GSK Services Sp. z o. o.
ul. Grunwaldzka 189,
60-322 Poznań,
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.12.2015 r., znak PLR.4600.3079.2015.KB (data wpływu do AOTMiT 17.12.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Incruse (umeklidyniowy bromek), proszek do inhalacji, podzielony, 55 µg, 30 dawek, EAN 5909991108953
- Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.01.2016 r., znak AOTMiT-OT-4350-32/MT/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.02.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.3079.2015.2.KB z dnia 18.02.2016 r. W ramach uzupełnień zostało przekazane Agencji nieopublikowane badanie 201316, które zostało zaprojektowane w celu bezpośredniego porównania (H2H) wnioskowanego leku oraz bromku tiotropium u pacjentów z objawową POChP o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia. Wyniki tegoż badania zostały również przedstawione na spotkaniu z wnioskodawcą, które odbyło się w siedzibie Agencji w dniu 9 lutego 2016 r. Ze względu na fakt, iż wszystkie informacje dot. tego badania zostały przekazane jako dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa w rozumieniu art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.) oraz biorąc pod uwagę pismo znak BPR.0713.10.2016.JP.2 skierowane do wnioskodawcy przez Biuro Prawne Agencji, na skutek jego prośby ze spotkania, wszystkie dane dot. tegoż badania zostały zakreślone w niniejszej AWA.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza efektywności klinicznej dla leku Incruse stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [REDACTED], Kraków, 2015
- Aneks do analizy efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Incruse (umeklidynium 55µg) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc; [REDACTED]; Kraków 2016
- Analiza ekonomiczna dla leku Incruse stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [REDACTED], Kraków, 2015
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Incruse (umeklidynium, 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony) stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) – ANEKS; [REDACTED]; Kraków, luty 2016
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Incruse stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [REDACTED], Kraków, 2015
- Produkt leczniczy Incruse (umeklidynium w dawce 55 µg) stosowany w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Analiza wpływu na budżet płatnika.- aneks (12.02.2016 r.); [REDACTED]; Kraków, luty 2016 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Incruse stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [REDACTED], Kraków, 2015

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Incruse, proszek do inhalacji, podzielony, 55 µg, 30 dawek, EAN 5909991108953
Kod ATC	R03BB07
Substancja czynna	umeklidyniowy bromek
Wnioskowane wskazanie	<i>Incruse jest wskazany do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</i>
Dawkowanie	Zalecaną dawką jest jedna inhalacja umeklidyniowego bromku raz na dobę. Incruse należy stosować raz na dobę o tej samej porze każdego dnia, aby utrzymać rozszerzenie oskrzeli.
Droga podania	Wziewna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Umeklidyniowy bromek jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (określanym również jako lek przeciwocholinergiczny). Jest pochodną chinuklidyny, o właściwościach antagonisty receptora muskarynowego, wykazującą aktywność wobec różnych podtypów cholinergicznego receptora muskarynowego. Mechanizm rozszerzającego oskrzela działania umeklidyniowego bromku polega na kompetycyjnym hamowaniu wiązania acetylocholiny do receptorów muskarynowych w mięśniach gładkich dróg oddechowych. Umeklidynium wykazuje <i>in vitro</i> powolną odwracalność wobec podtypu M3 ludzkiego receptora muskarynowego i długi okres działania w warunkach <i>in vivo</i> , gdy podawany był bezpośrednio do płuc w modelach przedklinicznych.

Poza wnioskowanym opakowaniem produktu leczniczego do obrotu dopuszczone zostały również 2 inne opakowania Incruse: 1 inhalator 7 dawek (kod EAN: 5909991108946) oraz 3 inhalatory 30 dawek (kod EAN 5909991108960).

Źródło: ChPL Incruse (data ostatniej aktualizacji: 21.12.2015 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	28 kwietnia 2014 r., Komisja Europejska, procedura centralna
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Incruse jest wskazany do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Incruse (data ostatniej aktualizacji: 21.12.2015 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowany produkt leczniczy nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Niemniej jednak w 2015 r. w Agencji oceniano produkt złożony (umeklidyniowy bromek + wilanterol – UMEC/VI) o nazwie handlowej Anoro

we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego. Tak jak wskazano produkt ten zawiera również umeclidyniowy bromek, który jest przedmiotem niniejszej oceny. Podmiotem odpowiedzialnym dla tego leku jest również Glaxo Group Ltd. Poniżej przedstawiono stanowisko RP oraz rekomendację Prezesa dla ww. leku.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2015 z dnia 23 marca 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Anoro (umeclidyniowy bromek + wilanterol), proszek do inhalacji, podzielony, 55 mikrogramów + 22 mikrogramy, kod EAN: 5909991108984, we wskazaniu: „W podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%. Z uwagi na to, że lek zwiększa wydatki pacjenta, konieczna jest redukcja jego ceny.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Skuteczność leku w omawianym wskazaniu jest dobrze udokumentowana. Jest ona taka sama jak komparatorów. Bezpieczeństwo i cena są porównywalne do nich. Wprowadzenie leku może zmniejszyć wydatki płatnika publicznego. Lek został zarejestrowany w czerwcu 2014 i do tej pory decyzję o jego refundacji podjęto w 7 krajach UE/EFTA.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 20/2015 z dnia 23 marca 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Anoro, proszek do inhalacji, podzielony, 55 mikrogramów + 22 mikrogramy, EAN 5909991108984, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także obciążone niepewnością wnioskowanie w odniesieniu możliwych do uzyskania korzyści zdrowotnych (i porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa) z objęcia refundacją wnioskowanej technologii, nie rekomenduje finansowania jej ze środków publicznych.</p> <p>Możliwość wystąpienia infekcji dolnych dróg oddechowych w wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji jest ponad trzy i półkrotnie większa niż obecnie refundowanego komparatora z grupy LAMA.</p> <p>Przeprowadzona ocena ekonomiczna będąca oszacowaniem i zestawieniem kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem wnioskowanej technologii, wskazała na potencjalnie minimalny efekt zdrowotny, dodatkowo uzyskiwany w populacji obejmującej także pacjentów z łagodną postacią POChP, który należy zestawić z całym realnymi kosztami refundacji leku, w trudnej do oszacowania, a także kontrolowania populacji docelowej.</p> <p>Prognozowane oszczędności dla budżetu płatnika publicznego wydają się być znikome wobec niepewnego dla pacjenta profilu bezpieczeństwa i możliwych kosztów leczenia infekcji dolnych dróg oddechowych (leki, porady ambulatoryjne, hospitalizacje).</p> <p>Prezes rekomenduje ewentualne objęcie refundacją wnioskowanej terapii pod warunkiem zapewnienia monitorowania bezpieczeństwa terapii oraz kontroli całkowitych wydatków z budżetu w ocenianym wskazaniu.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[] zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe (istniejąca)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	nie dotyczy

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Incruse jest wskazany do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym, zawartym w aktualnej *ChPL Incruse*.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją dotyczą kategorii dostępności refundacyjnej: *Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń*. Mając na uwadze liczebność populacji docelowej (duże rozpowszechnienie POChP) oraz specyfikę choroby (choroba przewlekła) jest to właściwa kategoria dostępności refundacyjnej.

Wnioskodawca proponuje włączenie leku Incruse do istniejącej grupy limitowej „201.2, *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe*”, w której dostępne są pozostałe leki z grupy LAMA, do której należy bromek umeklidynium oraz przyjęte w ramach przedłożonych analiz komparatory – bromek tiotropium oraz glikopironium. Jest to zgodne z zapisami art. 15 Ustawy o refundacji, zgodnie z którym do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania przy tych samych wskazaniach refundacyjnych oraz podobnej skuteczności.

Limit finansowania w tej grupie limitowej wyznacza obecnie preparat **Seebri Breezhaler**, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg (w momencie składania wniosku podstawę limitu wyznaczał lek Spiriva (tiotropium), 18 µg/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) Wnioskowany poziom odpłatności dla leku Incruse: 30%. Założenie to jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji. Miesięczny koszt stosowania umeklidyny przy odpłatności 30% (do limitu finansowania) nie przekracza bowiem 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę.

3.2. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny opracowano w oparciu o wytyczne PTChP 2014, o ile nie wskazano inaczej.

Definicja

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych.

W międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 POChP oznaczona jest symbolem J44.8 (tj. Inna określona przewlekła zaporowa choroba płuc).

Diagnostyka

Rozpoznanie POChP ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, spirometrycznego i radiologicznego klatki piersiowej. Badanie spirometryczne jako podstawowe, umożliwia również monitorowanie przebiegu choroby i ocenę skuteczności leczenia. Badanie gazometryczne krwi, echokardiografia i EKG mogą posłużyć jako badania dodatkowe, pomocne w ocenie ewentualnych powikłań choroby.

Według aktualnych zaleceń PTChP (2014) kryterium diagnostycznym dla obturacji jest obniżenie wskaźnika FEV₁¹/FVC² poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta. Wskaźnik ten musi być oceniany

¹ natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *Forced Expiratory Volume in 1 second*)

² natężona pojemność życiowa (ang. *Forced Vital Capacity*)

po 20–30 minutach od podania wziewnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj 400 µg salbutamolu). Wg PTChP „Często alternatywnie używana do rozpoznawania obturacji wartość FEV1/FVC mniejsza od 0,70 pomimo swojej prostoty okazała się obarczona błędem. (...) Rzeczywista, fizjologiczna wielkość wskaźnika FEV1/FVC (lub FEV1/VC³) jest różna dla kobiet i mężczyzn i zmniejsza się z wiekiem. Arbitralne przyjęcie stałej wartości dla dolnej granicy normy tego wskaźnika może skutkować fałszywie ujemnymi wynikami u osób młodych (poniżej 30. r.ż. u kobiet i poniżej 45. r.ż. u mężczyzn), u których według Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc (ERS) dolna granica normy wynosi około 0,71–0,74, oraz fałszywie dodatnimi wynikami u osób starszych (powyżej 65. r.ż.), u których dolna granica normy wynosi około 0,63–0,66. Wartość FEV1/FVC (lub FEV1/VC) równa 0,70 jest w przybliżeniu dolną granicą normy dla osób w wieku 30–45 lat”.

U osób z ciężką postacią POChP (stadium 3. i 4.) graniczna wartość używanego wskaźnika nie ma wielkiego znaczenia. Wskaźnik FEV1/FVC ma zazwyczaj wartość znaczenie mniejszą niż 0,70, a więc jest zawsze nieprawidłowy. Natomiast użycie wskaźnika FEV1/FVC < 0,70 podczas aktywnego rozpoznawania POChP spowodowało „nadrozpoznanie” choroby. [Zieliński 2010]

W tabeli poniżej przedstawiono podział choroby na cztery stopnie zaawansowania, uwzględniające wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela (mierzony wielkością FEV1 wyrażoną w procentach wartości należnej).

Tabela 6. Klasyfikacja stopni zaawansowania POChP ze względu na wartości FEV1 wg zaleceń PTChP (2014)

Stopień zaawansowania	Kryteria spirometryczne (% wartości należnej)
GOLD 1 – postać łagodna	FEV1 ≥ 80%
GOLD 2 – postać umiarkowana	50% ≥ FEV1 < 80%
GOLD 3 – postać ciężka	30% ≤ FEV1 < 50%
GOLD 4 – postać bardzo ciężka	FEV1 < 30%

Obecnie, zgodnie z zaleceniami GOLD po 2011 r., klasyfikacja zaawansowania POChP uwzględnia związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzenia choroby:

- Kategoria A – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – pacjenci z niewielką dusznością (mMRC ≤ 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT⁴ < 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1 ≥ 50% w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach (mało objawowi z niskim ryzykiem);
- Kategoria B – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – pacjenci z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1 ≥ 50% w.n.) i/lub najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach (objawowi z niskim ryzykiem);
- Kategoria C – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – pacjenci z niewielką dusznością (mMRC ≤ 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1 < 50% w.n.) i/lub z co najmniej 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach (mało objawowi z wysokim ryzykiem);
- Kategoria D – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – pacjenci z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1 < 50% w.n.) i/lub z 2. lub więcej zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach (objawowi z wysokim ryzykiem).

Epidemiologia

Według Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) oceny epidemiologiczne częstości występowania POChP różnią się w zależności od użytych metod badania, dolnej granicy wieku badanej populacji i jej reprezentatywności. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w 2004 r.⁵ określiła liczbę chorych na POChP na 64 mln, a umieralność z powodu POChP na 3 mln osób w skali światowej. Przewidywała również wtedy, że

³ pojemność życiowa (ang. *Vital Capacity*)

⁴ Test CAT pozwala na pełniejszą ocenę wpływu choroby na aktywność życiową i dobrostan pacjenta. Wynik w CAT < 10 punktów oznacza łagodne nasilenie objawów POChP, a ≥ 10 punktów – istotne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia.

⁵ <http://www.who.int/respiratory/copd/en/> (data dostępu: 14.10.2015 r.)

POChP przesunie na trzecią pozycję w 2030 roku na liście najczęstszych przyczyn zgonów. Jednak zgodnie z najnowszymi szacunkami WHO⁶ POChP już od 2012 r. zajmuje trzecią pozycję na tej liście.

Według aktualnej „Europejskiej Białej Księgi Płuc”⁷ (2013) wydawanej przez *European Respiratory Society* (ERS), europejskie wskaźniki chorobowości kształtują się w zakresie 5-10% populacji. W międzynarodowym badaniu BOLD (ang. *Burden of Obstructive Lung Disease*), rozpowszechnienie POChP spełniającej spirometryczne kryteria rozpoznania ($FEV_1/FVC < 0,7$ i $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej), wyniosło około 10% i było zróżnicowane w poszczególnych krajach europejskich. W oryginalnej publikacji z polskiej części badania BOLD (*Niżankowska-Mogilnicka 2007*) podano oszacowanie częstości występowania POChP w badanej populacji, tj. mieszkańców małopolski ≥ 40 roku życia: 22,1%, a POChP w stadium $\geq II$ według GOLD – 10,9%. We wcześniejszych polskich badaniach cytowanych we wspomnianej pracy, oceniano również częstość występowania POChP wśród dorosłych mieszkańców Warszawy w wieku ≥ 40 roku życia (10,7% badanej próby) i dorosłych mieszkańców Zabrze (10,2% badanej próby).

Zgodnie z informacjami podanymi w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, częstość występowania POChP, u badanych powyżej 40. roku życia potwierdzona badaniem spirometrycznym, wynosi ok. 8,9%. Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety. Wg PTChP obecnie obserwuje się zmniejszanie różnicy w częstości występowania choroby między obiema płciami zgodnej z wyrównywaniem się różnic w rozpowszechnieniu nałogu palenia tytoniu.

W 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40–J44 były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski. W 1980 roku wskaźnik zgonów wynosił 18,8/100 000 ludności, a w ciągu ostatnich 30 lat powoli zwiększał się i w 2009 r. wyniósł on już 21/100 000 ludności.

Etiologia i patogenezą

Do czynników ryzyka wystąpienia POChP należą m.in. palenie tytoniu (ok. 80% przypadków POChP), zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego w miejscu pracy lub zamieszkania, infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne, palenie bierne, nadreaktywność oskrzeli/astma, uwarunkowania genetyczne.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy podmiotowe:

- przewlekły, występujący codziennie lub okresowo kaszel, często cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy;
- przewlekłe odkształcenie płwociny, największe po przebudzeniu (w okresie zaostrzeń płwocina zwykle zmienia się ze śluzowej na śluzowo-ropną lub ropną);
- duszność, z początku ujawniająca się podczas wysiłku i nasilająca się wraz z postępem choroby.

Tabela 7. Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC⁸ wg zaleceń PTChP 2014

Poziom nasilenia	Okoliczności występowania duszności
Stopień 0	Odczuwam duszność tylko podczas intensywnego wysiłku
Stopień 1	Dostaję zadyszki, idąc szybko w terenie płaskim lub podczas wchodzenia na niewielkie wzniesienie
Stopień 2	Z powodu duszności chodzę wolniej w terenie płaskim niż osoby w moim wieku lub muszę się zatrzymać dla złapania oddechu, kiedy idę we własnym tempie w terenie płaskim
Stopień 3	Zatrzymuję się dla złapania oddechu po przejściu około 100 m lub po kilkunastominutowym spacerze w terenie płaskim
Stopień 4	Odczuwam zbyt dużą duszność, aby opuszczać dom lub jest mi duszno po rozebraniu się

Objawy przedmiotowe (stwierdzane zwykle w bardziej zaawansowanych stadiach choroby):

- wdechowe ustawienie klatki piersiowej (beczkowata klatka piersiowa);
- zmniejszona ruchomość oddechowa przepony;
- wypuk nadmiernie jawny;
- osłabienie szmeru pęcherzykowego;

⁶ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (data dostępu: 14.10.2015 r.)

⁷ <http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/>

⁸ zmodyfikowana skala duszności wg British Medical Research Council

- wydłużony czas wydechu, zwłaszcza nasilonego.

Zaostrzenia POChP

Zaostrzenie POChP jest to ostry incydent charakteryzujący się nasileniem objawów ze strony układu oddechowego ponad zwykłą, codzienną zmiennością, który zmusza do zmiany dotychczasowego leczenia.

Zaostrzenie definiuje się jako nasilenie objawów utrzymujące się dłużej niż 24 godziny i wymagające modyfikacji leczenia. W wielu badaniach klinicznych zaostrzenia dzieli się na takie, które wymagają: 1) podania leku przeciwbakteryjnego, 2) doustnych steroidów lub 3) leczenia szpitalnego. Przyczyną zaostrzeń są najczęściej zakażenia wirusowe i bakteryjne. Ważną rolę odgrywa także nieprawidłowe stosowanie inhalatorów (lub zaniechanie leczenia). Istotnym czynnikiem ryzyka zaostrzeń jest depresja, która utrudnia radzenie sobie z chorobą, powoduje brak aktywności fizycznej i intelektualnej, nasilając izolację chorego. Podkreśla się, że liczba zaostrzeń wzrasta wraz z zaawansowaniem choroby, można jednak wyodrębnić grupę chorych, u których dochodzi do częstych zaostrzeń niezależnie od nasilenia zmian (*frequent exacerbators*). [Jassem 2014]

Zaostrzenia powodują wiele niekorzystnych następstw — nasilają objawy, pogarszają czynność płuc i zmiany te utrzymują się u części chorych bardzo długo. Zaostrzenia pogarszają ponadto jakość życia chorych i rokowanie. Dotyczy to zwłaszcza zaostrzeń wymagających leczenia szpitalnego. Zarówno pobyt na oddziale jak i około miesięczny okres po wypisaniu ze szpitala, to czas, kiedy ryzyko zgonu jest szczególnie istotne. Właściwie postępowanie z uwzględnieniem wziewnych leków przeciwzapalnych może w istotny sposób ograniczyć ryzyko zaostrzeń — jest to jeden z głównych celów leczenia w POChP. [Jassem 2014]

Przebieg naturalny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc może trwać kilkadziesiąt lat. Jej progresja oceniana jest szybkością rocznego ubytku FEV1. W przypadku zdrowej osoby wynosi on 20–30 mL rocznie oraz zaczyna się ujawniać między 20., a 30. rokiem życia. Znaczna część chorych na POChP wykazuje roczny ubytek FEV1 na poziomie powyżej 40 mL, przy czym u niektórych może być nawet większy niż 100 mL/rok. Przyspieszenie rocznego tempa spadku FEV1 zależy od takich czynników jak: częstość i długość trwania zaostrzeń choroby oraz nadprodukcja śluzu. Zazwyczaj po obniżeniu się FEV1 do około 50–60% wartości należnej zaczyna pojawiać się duszność wysiłkowa. Ten rodzaj duszności, w umiarkowanym okresie choroby występuje u około 50% chorych.

U części chorych można zaobserwować dwa typy dalszego rozwoju klinicznego choroby:

- U chorych z prawidłowym napędem oddechowym gazy krwi tętniczej utrzymują się w granicach normy (przynajmniej w spoczynku). Dzieje się to kosztem dużego wysiłku oddechowego i narastającej z upływem lat duszności oraz znacznego upośledzenia sprawności wysiłkowej. Grupa tych chorych umiera zwykle w czasie zaostrzenia choroby, przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania.
- U chorych z obniżonym napędem oddechowym, dość wcześnie pojawia się niewydolność oddechowa, początkowo hipoksemia, a później hiperkapnia. Chorzy ci nie odczuwają znacznej duszności i nieźle tolerują wysiłek fizyczny. Po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Chorzy ci umierają wraz z cechami narastającej prawokomorowej niewydolności serca.

Leczenie

Podstawowym celem leczenia POChP jest spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie objawów wpływających na pogorszenie jakości życia chorego, zapobieganie oraz leczenie zaostrzeń i powikłań choroby.

Zasadniczym elementem postępowania w każdym okresie choroby jest nakłonienie chorego do zaprzestania palenia papierosów. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska czynników szkodliwych, takich jak pyły i gazy. W ramach profilaktyki zaleca się oferowanie każdemu choremu z POChP szczepienia przeciw grypie i *Streptococcus pneumoniae*. Począwszy od kategorii B choroby, u chorych z dusznością należy stosować rehabilitację oddechową. U chorych z utrwaloną, ciężką niewydolnością oddychania należy stosować domowe leczenie tlenem. Leczenie POChP obejmować może również postępowanie chirurgiczne np. wycięcie pęcherzy rozedmowych, przeszczepianie płuc, bronchoskopowe zmniejszanie objętości płuc.

Ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego. Nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego. Ewentualna zmiana leczenia w stabilnym okresie choroby może wynikać z nasilenia objawów choroby i/lub zwiększenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia.

Zaleca się, aby przy pierwszym (i kolejnym) wyborze leczenia farmakologicznego uwzględniać dwa kryteria:

- aktualny stopień odczuwanej duszności lub innych objawów POChP,

- ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby.

Przy stabilnej postaci choroby rozpoczyna się leczenie farmakologiczne. Lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP – poprawa drożności oskrzeli, zmniejszenie częstości zaostrzeń, zmniejszenie odczuwanej duszności i łagodzenie innych objawów są:

- leki rozszerzające oskrzela (np. cholinolityki, β_2 -agoniści, teofilina)
- wziewne glikokortykosteroidy (wGKS),
- inhibitory fosfodiesterazy 4.

Dodatkowo, ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki. Według PTChP profilaktyczne stosowanie antybiotyków w stabilnej postaci choroby nie ma uzasadnienia naukowego, mimo że oskrzela chorych na POChP są skolonizowane przez bakterie. Natomiast antybiotykoterapia jest konieczna w bakteryjnych zaostrzeniach POChP.

Rokowanie

Rokowanie w ciężkiej POChP jest poważne i porównywalne z rokowaniem u chorych na zaawansowane postaci raka płuca. Wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosi według różnych autorów od 26% do 50% [Rizkallah 2009, De Voogd 2009]. U chorych, u których stwierdza się hiperkapniczną niewydolność oddechową, rokowanie jest jeszcze gorsze. Na przykład w czasie 29 miesięcy obserwacji odsetek zgonów w wymienionej grupie wynosił 32%. [Budweiser 2007]

Wśród czynników, które wpływają na rokowanie, wymienia się: nasilenie duszności mierzone za pomocą skali *Medical Research Council* (MRC), wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *Body Mass Index*), nasilenie obturacji mierzone przy użyciu wskaźnika FEV1 oraz stopień tolerancji wysiłku mierzony za pomocą testu 6-minutowego chodu. Niedawno wprowadzono nowy wskaźnik, BODE (*BMI, Obstruction, Dyspnea, Exercise*), łączący wszystkie wymienione elementy. Wydaje się, że BODE można stosować w celu przewidywania zaostrzeń wymagających hospitalizacji oraz do oceny ryzyka zgonu. Ponadto przypuszcza się, że oznaczanie zużycia tlenu podczas testu 6-minutowego chodu (tzw. zmodyfikowany BODE) może zwiększać rokownicze znaczenie wskaźnika [Jassem 2009].

Casanova oraz Tantucci zwracają także uwagę na rokowniczą wartość wskaźnika pojemności wdechowej (IC, *Inspiratory Capacity*) [Casanova 2005, Tantucci 2008].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli zestawiono oszacowania liczebności populacji docelowej, które zaprezentowano w opiniach eksperckich dla leku Incruse. Wielkości wskazywane przez ekspertów różnią się pomiędzy sobą, a w opiniach wskazuje się na trudności w wykonaniu oszacowań dla liczebności populacji wnioskowanej.

Tabela 8. Oszacowania ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Populacja		Prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Ekspert szacuje, że liczba chorych na POChP wymagających leków rozszerzających oskrzela wynosi około 1 mln osób, z czego 70% ma wskazania do terapii skojarzonej LABA/LAMA. Na tej podstawie szacunkowa liczba osób leczonych cholinolitykami (...) wyniesie około 750 tys. osób	Choroba występuje u 8-10% mieszkańców Europy, który ukończyli 30 lat. W Polsce liczbę osób chorych na POChP szacuje się na około 2 mln. (...). Odsetek chorych na POChP w populacji warszawskiej > 40 roku życia wynosi około 10% (...).	(...) W Polsce POChP w stadiach: umiarkowany, ciężki i bardzo ciężki występuje u 10% populacji po 40 roku życia. Zapadalność na POChP wg Jahnz-Różyk wynosi 15,9/100 tys. ludzi. (...)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://www.g-i-n.net/>
- <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- www.guideline.gov
- <http://kce.fgov.be>
- www.icsi.org
- strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (Światowa Inicjatywa Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc) - GOLD (www.goldcopd.org), Polskie Towarzystwo Chorób Płuc - PTChP (www.ptchp.org), *The Thoracic Society of Australia and New Zealand* - TSANZ (www.thoracic.org.au), *Czech Pneumological and Phthisiological Society* - CzPPS (chopn.registry.cz/index-en.php);

Wyszukiwanie przeprowadzono 4 lutego 2016 r. W poniższej tabeli zestawiono najnowsze rekomendacje dot. leczenia POChP, skupiając się głównie na schematach stosowanych w leczeniu podtrzymującym.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
Polska	PTChP 2014	Rodzaj terapii powinien zależeć od nasilenia objawów choroby, ryzyka wystąpienia zaostrzeń oraz od dostępności leków. Chorzy zostają przydzieleni do jednej z 4 kategorii: kategoria A — niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby, kategoria B — niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby, kategoria C — wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby, kategoria D — wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby. Leczenie stabilnej postaci POChP:			
		Kategorie POChP	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne*
		A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA doraźnie lub ▪ SAMA doraźnie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA lub ▪ SABA + SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina
		B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA + LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina
Świat	GOLD 2015	C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 lub ▪ LABA + i inh-PDE4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina
		D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS i/lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS + LAMA lub ▪ LABA + wGKS + inh-PDE4 lub ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Karbocysteina ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina
Australia i Nowa Zelan-	TSANZ 2015	Głównym celem terapii POChP jest zaprzestanie palenia co, wraz z leczeniem oraz rehabilitacją oddechową, wpływa na zmniejszenie nasilenia objawów. <u>Umeklidynium</u>			

* Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny

Umeklidynium wymieniane jest jako jeden z długodziałających leków antycholinergicznymi (LAMA) rekomendowanych w leczeniu POChP.

Działanie w/w schematów leczenia mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki, które zmniejszają częstość zaostrzeń oraz poprawiają jakość życia w chorobie. We wszystkich kategoriach POChP zaleca się farmakoterapię antytytoniową i/lub szczepienia przeciw grypie.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
dia		wymieniane jest jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu POChP lekami należącymi do grupy LAMA.
Stany Zjednoczone	ICSI 2013	<p>„Wybór leczenia farmakologicznego zależy od ciężkości choroby określonej na podstawie uzyskanego % oczekiwanego FEV1 oraz od stosunku FEV1 do FVC.</p> <p>Kategoria POChP – łagodna:</p> <ul style="list-style-type: none"> SABA (albuterol, levalbuterol), SAMA (ipratropium) jeśli ich zastosowanie jest konieczne do uzyskania kontroli nad objawami choroby). <p>Kategoria POChP – średnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> LABA (arformoterol, formoterol, salmeterol), LAMA (tiotropium, aklidinium); należy rozważyć dodatkowo PDE 4-inh (roflumilast). <p>Kategoria POChP – ciężka:</p> <ul style="list-style-type: none"> LABA, LAMA w połączeniu z wGKS (beklometazono; budezonid; flutikazono) w celu redukcji liczby zaostrzeń; doustne steroidy (prednizon) w przypadku wystąpienia zaostrzeń. <p>Kategoria POChP – bardzo ciężka</p> <ul style="list-style-type: none"> LABA, LAMA w połączeniu z wGKS; doustne steroidy jeżeli jest potrzeba.”
Czechy	CzPPS 2013	<p>Schemat leczenia może zostać podzielony na 4 etapy:</p> <ol style="list-style-type: none"> Eliminacja ryzyka – zaprzestanie palenia, Leczenie standardowe – leczenie farmakologiczne (głównie leki wziewne: LAMA, LABA, SABA, SAMA, wGKS stosowane w skojarzeniu lub monoterapii oraz szczepienia ochronne) i niefarmakologiczne (m. in. aktywność fizyczna), <p>Wytyczne rekomendują stosowanie <u>umeklidynium</u> – leku z grupy U-LAMA (<i>Ultralong-Acting muscarinic antagonist</i>) w leczeniu objawowych pacjentów z POChP, u których parametr FEV1 mierzony po przyjęciu leków rozszerzających oskrzela wynosi 60-80% przewidywanej wartości, a w szczególności u chorych z FEV1 <60%.</p> <ol style="list-style-type: none"> Leczenie specyficzne dla fenotypu choroby – leczenie farmakologiczne lekami z etapu 2 w określonych schematach, Leczenie niewydolności oddechowej i opieka paliatywna – terapia tlenowa, przeszczep płuc, nieinwazyjna wentylacja mechaniczna;
Europa/ Stany Zjednoczone	ERS/ACPI/ACCP/ATS 2011	<p>„Sformułowano następujące zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i FEV1 od 60% do 80% wartości należnej można stosować wziewne leki rozszerzające oskrzela; u pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i FEV1 <60% wartości należnej zalecane jest leczenie wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela; pacjentom ze stabilną, objawową POChP i FEV1 <60% wartości należnej zaleca się przepisywanie wziewnych LAMA albo LABA w monoterapii; wybór leku powinien opierać się na preferencjach pacjenta, koszcie oraz profilu działań niepożądanych; u pacjentów ze stabilną, objawową POChP i FEV1 <60% wartości należnej można łączyć leki stosowane wziewnie (LAMA, LABA i wziewne GKS).”

LAMA (*long-acting muscarinic antagonist*) — długodziałający cholinolityk; SAMA (*short-acting muscarinic antagonist*) — krótkodziałający cholinolityk; LABA (*long-acting β_2 -agonist*) — długodziałający β_2 -agonista; SABA (*short-acting β_2 -agonist*) — krótkodziałający β_2 -agonista; wGKS — wziewny glikokortykosteroid; inh-PDE4 — inhibitor fosfodiesterazy 4.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w odnalezionych wytycznych klinicznych leczenie POChP obejmuje terapię farmakologiczną beta-mimetykami, lekami przeciwcholinergicznymi (LAMA – w tym umeklidynium, LABA, SABA, SAMA), preparatami skojarzonymi zawierającymi w jednym inhalatorze krótko działający beta2-mimetyk i krótko działający lek przeciwcholinergiczny oraz wGKS. Wnioskowana technologia zalecana jest u pacjentów z chorobą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, jako leczenie standardowe w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami wziewnymi.


W wytycznych zwraca się również uwagę na leczenie niefarmakologiczne obejmujące głównie zaprzestanie palenia.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych


W ramach prac nad niniejszą AWA uwzględniono 5 stanowisk eksperckich, spośród których 4 przedstawiono w tabeli poniżej. Piąta opinia obejmowała stanowisko organizacji reprezentującej pacjentów i została zaprezentowana w rozdz. 11.2. *Opinie organizacji reprezentujących pacjentów* niniejszej AWA.

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. med. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc		Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. Halina Batura- Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Brak danych w literaturze.	Od kilku lat tiotropium. Od ponad roku glikopyrronium.	W Polsce stosuje się obecnie następujące inne wziewne leki przeciwwcholinergiczne długo działające z wskazaniem stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u chorych z POChP: tiotropium, bromek glikopironium, bromek aklidynium oraz lek przeciwwcholinergiczny krótko działający: bromek ipratropium.	Konsultant Krajowy prezentuje schemat leczenia dla I i II linii przedstawiony w rekomendacjach klinicznych PTChP 2014 oraz GOLD 2015. <i>Wśród rekomendowanych ultradługodziałających (podawanych 1x/dobę) leków przeciwwcholinergicznych znajdują się 3 leki: bromek glikopironium, bromek tiotropium i oceniany bromek umeklidynium.</i>
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię	Nie ma leku proszkowego w Polsce. Wnioskowana technologia będzie zastępowała starej generacji leki (antycholinergiczne) t. j. aerozole.	Objęcie refundacją bromku umeklidynium nie zwiększy puli chorych na POChP leczonych cholinolitykami zmniejszy się pula chorych leczonych innymi lekami z tej grupy tiotropium i glikopyrronium	Wyżej wymienione leki mają podobne działanie jak Incruse i z tego powodu wprowadzenie tego leku (o ile będzie refundowany) może spowodować zmniejszenie zainteresowania tiotropium, glikopironium czy aklidynium.	Leczenie bromkiem umeklidyni może być alternatywną dla bromku glikopironium. Lek ten należy do tej samej grupy ultradługodziałających leków antycholinergicznych co pozostałe wymienione 2 leki. Stosuje się je 1x/dobę. Dobór leków antycholinergicznych LAMA jest indywidualny i zależy od zaawansowania POChP, reakcji na leczenie i od działań niepożądanych. W przypadku indywidualnej nietolerancji stosowanego leku czy problemów z posługiwaniem się określonym rodzajem inhalatora lekarz i pacjent powinni mieć możliwość wyboru optymalnego leczenia. Zarówno bromek tiotropium, jak i bromek glikopironium są refundowane w Polsce, zaś bromek umeklidyni nadal nie jest refundowany.

Ekspert	Prof. dr hab. med. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc		Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. Halina Batura- Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Aerozol. Lek o krótkim działaniu antycholinergicznym tj. bromek ipratropium.	Betamimetyki z grupy LABA (salmetreol i formoterol) oraz cholinolityk z gr SAMA (bromek tiotropium) sporadycznie teofilina	Najtańszym lekiem przeciwcholinergicznym jest bromek ipratropium, ale jest to lek krótko działający (do 6 godz.) W związku z tym musi być wielokrotnie stosowany w ciągu dnia. Ponadto jest refundowany jako ryczałt. Najtańszym lekiem przeciwcholinergicznym długo działającym, stosowanym 1 raz na dobę, z refundacją 30% jest glikopironium.	Najtańsze leki z w/w w tabelce w p. 4 [schemat leczenia dla I i II linii przedstawiony w rekomendacjach klinicznych PTChP 2014 oraz GOLD 2015 – przyp. analityka] to leki krótkodziałające (SAMA i SABA). Te grupy leków nie są rekomendowane do podtrzymującego leczenia chorych na POChP w okresie stabilnym. Leki te są lekami pierwszego wyboru jedynie u chorych z kategorią A. Dla pozostałych kategorii chorych (B, C, D) rekomenduje się leki rozkurczowe długodziałające z grupy LAMA, LABA.
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Leki antycholinergiczne tak jak na początku formularza czyli proszek do inhalacji.	Systematyczny przegląd wyników randomizowanych badań u chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci POChP z użyciem cholinolityków wykazał że bromek akliidynium w dawce 400ug 2xdz oraz stosowane 1xdz: glikopyronium 50ug, tiotropium 18ug handihaler, tiotropium 5ug respimat oraz umeklidynium 55ug w podobny sposób poprawiają wyniki badań: czynnościowych (FEV1) jakość życia wg (SGRQ), zmniejszają nasilenie objawów duszności wg. (TDI) Int J COPD 2013,8,405-423 Wskazanie najlepszego z cholinolityków byłoby możliwe tylko po wykonaniu badań porównawczych head to head.	W tym miejscu ekspert przytacza wyniki odnalezionych badań. Reasumując, skuteczność leków przeciwcholinergicznym, długo działających w POChP jest podobna. Podobne są też objawy uboczne.	Pozwolę sobie na uogólnione spojrzenie lekarza praktyka. Wszystkie leki z ocenianej grupy LAMA mają w ogólności podobny patomechanizm działania. Skuteczność pod względem klinicznym w dużej mierze zależy indywidualnie od tego, w jakim stadium choroby znajduje się pacjent, jaki jest naturalny przebieg choroby, do jakiej kategorii chory został zakwalifikowany, wreszcie, jaka jest tolerancja zarówno poszczególnych leków, jak i stosowanych inhalatorów.

Ekspert	Prof. dr hab. med. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc		Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. Halina Batura- Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce wnoskowanym wskazaniu	Rekomenduje się leki antycholinergiczne w przewlekłym leczeniu POChP. Lek powinien być rekomendowany jako jeden z zasadniczych, szczególnie proszkowe.	Zgodnie z wytycznymi GOLD i Zaleceniami PTChP cholinolityki w monoterapii znajdują zastosowanie u chorych na POChP w gr A i B, natomiast leczenie skojarzone LABA/ LAMA w grupie BCD. U chorych z częstymi zaostrzeniami i wartością FEV1 poniżej 50% wn. rekomendowana jest terapia trójlekowa wGKS/LABA/LAMA	Leki przeciwcholinergiczne stosujemy w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u osób z POChP w grupach B, C i D wg klasyfikacji GOLD. W grupie B zamiennie z długo działającym beta mimetykiem (LABA) lub razem z LAB. W grupach C i D zamiennie z LABA/wGKS (glikokortykosteroidy) lub razem z LABA, albo razem z wGKS/LABA. "Preferuje się beta2 mimetyki i leki przeciwcholinergiczne długo działające, a nie krótko działające". (w tym miejscu ekspert wymienia odniesienia literaturowe)	Konsultant Krajowy przedstawia zalecenia zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej GOLD 2015.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz .27), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wnoskowanym wskazaniu oraz wnoskowanej grupie limitowej (201.2, *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe*) są:

- bromek glikopironium,
- bromek tiotropium⁹.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej. Należy podkreślić, że analizy wnioskodawcy wykonywane były w momencie, kiedy podstawę limitu w grupie 201.2 stanowił produkt leczniczy Spiriva, podczas gdy zgodnie z aktualnym obwieszczeniem wysokość limitu finansowania wyznacza lek Seebri Breezhaler.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnoskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<i>Glycopyrronii bromidum</i>							
Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator	5909991000882	115,83	121,62	136,20	30%	40,86
<i>Tiotropii bromidum</i>							
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990985111	119,84	125,83	136,20	30%	45,07
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990985111	119,84	125,83	136,20	ryczałt	7,41

⁹ Bromek tiotropium jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (czyli zgodnie z ChPL: jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP) z poziomem odpłatności 30% oraz we wskazaniu: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową, z poziomem odpłatności ryczałt.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist.po 10 szt. + HandiHaler)	5909990985128	125,19	131,45	136,20	30%	50,69
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist.po 10 szt. + HandiHaler)	5909990985128	125,19	131,45	136,20	ryczałt	13,03
Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	1 wkł.po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat	5909990735839	124,11	130,32	136,20	30%	49,56

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Tiotropium proszek do inhalacji w kapsułkach twardych	<ul style="list-style-type: none"> ✓ zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu; ✓ należy do tej samej grupy leków co interwencja wnioskowana (LAMA); ✓ ma tę samą drogę podania (wziewna); ✓ rekomendowany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej; ✓ zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskich ekspertów klinicznych; ✓ refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce. 	Wybór substancji czynnej zasadny. Wątpliwości wzbudziło ograniczenie wyboru komparatora do tiotropium dostępnego w tej samej co wnioskowany lek postaci farmaceutycznej. Szczegółowy komentarz znajduje się pod tabelą.
Glikopironiowy bromek proszek do inhalacji w kapsułce twardej	<ul style="list-style-type: none"> ✓ zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu; ✓ należy do tej samej grupy leków co interwencja wnioskowana (LAMA); ✓ ma tę samą drogę podania (wziewna); ✓ rekomendowany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej; ✓ zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskich ekspertów klinicznych; ✓ refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce. 	Wybór zasadny

W ocenie Agencji wybór TIO oraz GLY jako komparatorów co do zasady był prawidłowy. Są to bowiem substancje czynne zalecane przez polskie oraz światowe wytyczne praktyki klinicznej. Ponadto należą one do tej samej grupy leków (LAMA) co wnioskowany lek oraz zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ są refundowane w ramach wnioskowanej grupy limitowej, zaś ich wskazanie refundacyjne pokrywa się z wnioskowanym (leczenie podtrzymujące w POChP). Dla tiotropium (lek Spiriva) wyróżniono dodatkowo szczegółowe wskazanie: *ciężką postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową*, w którym jest ono refundowane z poziomem odpłatności – ryczałt. Wnioskodawca w ramach przedłożonego APD uznał, iż ze względu na odmienny poziom odpłatności dla leku Spiriva, nie będzie on uwzględniał tego leku (z odpłatnością dla pacjenta równą ryczałt), jako komparatora w przedłożonych analizach. Ponadto wnioskodawca przyjął założenie, iż technologię alternatywną stanowi jedynie tiotropium w tej samej co wnioskowany lek postaci farmaceutycznej (proszek do inhalacji). Konsekwencją powyższego było wykluczenie również leku Spiriva Respimat (bromek tiotropium w postaci roztworu do inhalacji) spośród komparatorów. Zdaniem Agencji powyższe wykluczenie komparatorów ze względu na postać i odpłatność dla pacjenta jest niewłaściwe. Należy niemniej jednak zauważyć, iż pomimo opisanego powyższego założenia w przedłożonej AE analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono również dla porównania UMEC vs TIO (Spiriva przy odpłatności ryczałtowej). Porównanie to zostało także uwzględnione w AWB w wariantcie minimalnym, natomiast w ramach wariantu dodatkowego wykonano również oszacowania uwzględniające przejmowanie przez wnioskowany lek rynku Spiriva Respimat. Powyższe rozbieżności pomiędzy założeniami przedstawionymi w ramach analizy problemu decyzyjnego i analizy klinicznej (w odniesieniu do postaci farmaceutycznej TIO) a pozostałymi analizami (ekonomiczną i wpływu na budżet), zostały podkreślone we właściwych rozdziałach AWA. Tym niemniej należy zaznaczyć, iż w opinii Agencji samo przedstawienie dodatkowych porównań w ramach AE oraz AWB było zasadne i pozwala na zaprezentowanie najbardziej kompleksowego podejścia do problemu decyzyjnego.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy celem przedłożonej „analizy jest porównanie efektywności klinicznej umeklidynium (UMEC) stosowanego w dawce odmierzonej 62,5 µg (co odpowiada 55 µg dawki dostarczanej) z tiotropium (TIO) oraz bromkiem glikopironium (GLY) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu łagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).”

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji zastosowanych w analizie wnioskodawcy.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).	Populacja inna niż POChP, czyli np. pacjenci z zaostrzeniem POChP, astmą, populacja pediatryczna.	-
Interwencja	Umeklidynium (UMEC) stosowany w monoterapii w dawce odmierzonej 62,5 µg (co odpowiada 55 µg dawki dostarczanej), raz na dobę.	Inna dawka niż zdefiniowana w Charakterystyce Produktu Leczniczego	-
Komparatory	- Tiotropium (TIO) stosowany w dawce 18 µg, raz na dobę w inhalatorze typu DPI. - Bromek glikopironium (GLY) stosowany w dawce 50 µg, w inhalatorze typu DPI	- Inne niż TIO w dawce 18 µg oraz GLY w dawce 50 µg; - Placebo; - Brak grupy kontrolnej.	Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy kryteria dot. komparatorów nie mają zastosowania w przypadku konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego.
Punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> <u>Ocena funkcji płuc (parametry spirometryczne):</u> - Wartość FEV1 trough; - Wartość FEV1 peak; - Pole pod krzywą AUC0-6h (FEV1); - Wzrost FEV1 o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku względem wartości wyjściowych podczas pierwszego dnia leczenia; - Wzrost FEV1 względem wartości wyjściowej o $\geq 0,1$ L; - Natężona pojemność życiowa FVC trough; <u>Kontrola objawów choroby:</u> - Dusznosc (w tym ocena stopnia duszności, np. wg wskaźnika TDI, kwestionariusza SOBDA); - Zaostrzenia POChP; - Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP; - Stosowanie terapii ratunkowej; <u>Jakość życia pacjentów:</u> - Jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ); <u>Bezpieczeństwo:</u> - Zgony (śmiertelność); - Utrata z leczenia; - Ciężkie zdarzenia niepożądane; - Zdarzenia niepożądane; - Parametry laboratoryjne, związane	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.	W ramach kryteriów selekcji uwzględniono zarówno klinicznie istotne punkty końcowe (tj. duszność, zaostrzenia POChP, jakość życia, czy zgony), jak również punkty końcowe umożliwiające ocenę funkcji płuc, tj. wartość FEV1 stosowane powszechnie jako punkt końcowy służący do oceny skuteczności zastosowanej terapii w POChP.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT);		
Typ badań	- Pierwotne badania z randomizacją (RCT); - Okres obserwacji: ≥24 tygodni	- Okres leczenia <24 tygodni; - Badania wtórne, - Badania bez randomizacji, - Badania przedkliniczne	Mając na uwadze fakt, iż leczenie UMEC będzie stosowane przewlekłe, wprowadzenie kryterium włączenia dot. okresu obserwacji równego co najmniej 24 tyg. (3 mies.) jest zasadne i umożliwia uwzględnienie jedynie tych badań, które odzwierciedlają możliwie najdłuższy horyzont obserwacji.
Inne kryteria	- Badania opublikowane; - Publikacja pełnotekstowa; - Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim	- Badania nieopublikowane; - Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz	-

Ze względu na zakończenie badania H2H, porównującego bezpośrednio UMEC z TIO (badanie 201316) oraz przekazane wyników tego badania do Agencji jeszcze przed ich publikacją, w ramach niniejszej analizy przedstawiono również wyniki tegoż badania, pomimo faktu, iż nie spełnia ono powyższych kryteriów selekcji w zakresie: *innych kryteriów* (jest to badanie nieopublikowane) czy też *typu badań* (okres obserwacji krótszy niż 24 tyg.)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline przez PubMed, Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz) oraz EMBASE. Dodatkowo przeszukano również rejestry badań klinicznych (<http://www.clinicaltrial.gov>, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com>). Wyszukiwanie wykonano pomiędzy 23 września a 2 października 2015 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie zastosowanych haseł słownikowych (we wszystkich wyszukiwaniach wykorzystano jedynie słowa kluczowe odnoszące się do substancji czynnej i nazwy handlowej) oraz zastosowanych operatorów logicznych.

W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzić może nieuwzględnienie w strategiach wyszukiwania w słowniku MESH, tym niemniej biorąc pod uwagę liczbę wykorzystanych słów kluczowych wydaje się, iż został on przeszukany, a wszystkie odnalezione synonimy zostały uwzględnione w strategii. Ograniczeniem strategii wyszukiwania przeprowadzonego dla komparatorów jest natomiast wykorzystanie limitów do badań RCT bądź klinicznych badań. Potencjalnie może to spowodować zmniejszenie czułości wyszukiwania, w przypadku, gdyby nie wszystkie badania zostały zaindeksowane jako RTC lub CT, tym niemniej w wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego Agencji nie zidentyfikowano innych badań, które spełniałyby kryteria włączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w analogicznych do ww. bazach z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnych oraz populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 15 stycznia 2016 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie 8 pierwotnych badań z randomizacją, które miały posłużyć do wykonania analizy klinicznej przy zastosowaniu porównania pośredniego pomiędzy wnioskowanym lekiem a wybranymi komparatorami, w tym:

- dla UMEC: 1 badanie *Donohue 2013*, porównujące efektywność kliniczną UMEC z UMEC/VI (umeklidinium/wilanterol) oraz PLC;

- dla TIO: 3 badania RCT¹⁰ porównujące TIO vs UMEC/VI (*Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014*)
- dla GLY: 4 badania RCT porównujące GLY vs PLC (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE).

Dodatkowo w wyniku spotkania z wnioskodawcą, które odbyło się w siedzibie Agencji w dniu 9 lutego 2016 r., wnioskodawca przekazał również materiały dot. nieopublikowanego randomizowanego badania 201316, które bezpośrednio porównywało UMEC vs TIO.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę jedynie badań dotyczących bezpośrednio UMEC, które posłużyło do wykonania porównania pośredniego pomiędzy wnioskowanym lekiem a przyjętymi komparatorami (*Donohue 2013*) oraz nieopublikowanego badania H2H, porównującego bezpośrednio UMEC vs TIO, ze względu na największe znaczenie tych badań dla wnioskowania z przekazanej analizy klinicznej.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Donohue 2013</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>Badanie RCT III fazy</p> <ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe (163 ośrodki), - 4 ramiona, - randomizacja centralna w stosunku 3:3:3:2 (UMEC/VI vs UMEC vs VI vs PLC) przy wykorzystaniu zatwierdzonego systemu komputerowego (RandAll), losowy przydział do ramion przeprowadzony przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (ang. <i>interactive voice response system</i>), - podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>), poprzez zastosowanie PLC o identycznym wyglądzie co oceniana interwencja. Zaślepienie dot. pacjentów, personelu medycznego, badaczy oraz analityków, opracowujących dane, - hipoteza <i>superiority</i> z predefiniowaną relacją hierarchii: UMEC/VI vs PL > UMEC vs PL > VI vs PL > UMEC/VI vs UMEC, - okres obserwacji: 24 tyg., - interwencje: Grupa A: UMEC w dawce odmierzonej 62,5µg, co odpowiada dawce dostarczanej 55µg UMEC; Grupa B: UMEC +VI w dawce 62,5/25µg (dawka dostarczana: 55/22µg); Grupa C: VI 25 µg (dawka dostarczana 22µg) Grupa D: PLC, podawane 1x/dz. przez DPI (ang. <i>dry powder inhaler</i>). Dozwolone leczenie ratunkowe: salbutamol oraz wGKS w stałej dawce ≤1000 µg/dzień flutikazonu bądź równoważnej. - utrata pacjentów z badania: UMEC – 94 (22%), PL – 76 pacjentów (27%), UMEC/VI: 81 (20%), VI: 103 (24%) – podano przyczyny rezygnacji z badania 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥40 lat, ze zdiagnozowaną POChP (scharakteryzowaną jako niecałkowicie odwracane ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych), • Palacze lub byli palacze, z wywiadem ≥10 paczko-lat; • Pacjenci z FEV1/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamolu) <0,7 i z FEV1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamolu) ≤70% wartości należnej; • Pacjenci z liczbą punktów ≥2 wg zmodyfikowanej skali MRC (modified Medical Research Council Dyspnoea Scale) oceniającą nasilenie duszności. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z astmą lub innymi zaburzeniami układu oddechowego (niedobór α-1 antytrypsyny, aktywna gruźlica, rozstrzenie oskrzeli, sarkoidoza, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, śródmiąższowa choroba płuc); • Pacjenci z istotnymi klinicznie niekontrolowanymi chorobami (w tym choroby układu sercowo-naczyniowego); • Pacjenci z odchyleniami od normy w wynikach badania EKG lub 24-godzinnego EKG metodą Holtera (klinicznie istotnymi); • Pacjenci z klinicznie istotnymi odchyleniami od normy w wynikach badań laboratoryjnych; <p><u>Liczba pacjentów (wybrane grupy - ITT)</u></p> <p>Grupa UMEC: 418 Grupa UMEC+VIN: 413 Grupa PLC: 280</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartość FEV1 mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”) mierzona dnia 169. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartość FEV1 mierzona przy najwyższym stężeniu leku („peak”); • Pole pod krzywą AUC0-6h (FEV1); • Natężona pojemność życiowa FVC trough; • Nasilenie duszności wg wskaźnika TDI; • Klinicznie istotna poprawa wg TDI; • Ocena duszności wg SOBDA; • Klinicznie istotna poprawa wg SOBDA; • Zaostrzenia POChP; • Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP; • Stosowanie terapii ratunkowej; • Jakość życia wg SGRQ; • Poprawa jakości życia wg SGRQ; • Bezpieczeństwo.

¹⁰ Komentarz analityka Agencji: 2 z 3 włączonych dla TIO badań zostało opisanych w jednej publikacji pełnotekstowej *Decramer 2014*.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie 201316 (NCT02207829, badanie 201316, publikacja [redacted])</p> <p>(w dalszej części AWA nazywane NCT02207829)</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmith Kline</p>	<p>Badanie RCT III fazy</p> <ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, - 2 ramiona, - randomizacja [redacted] <p>[redacted]</p> <p>- zaślepione (<i>blind</i>) [redacted]</p> <p>[redacted] z podwójnym maskowaniem (ang. <i>double-dummy</i>) – zastosowanie w obu grupach obu inhalatorów (ELLIPTA DPI oraz HandiHaler), w tym jednego zawierającego PLC ,</p> <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> - okres obserwacji: 12 tyg.¹¹, - interwencje: <p>Grupa A: UMEC 62,5µg (dostarczony przy pomocy inhalatora ELLIPTA DPI) + PLC (inhalator HandiHaler)</p> <p>Grupa B: PLC+ TIO 18 µg/ podawane 1x/dz.</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>zgodnie z danymi z clinicaltrials.gov: 42 (8,3%) pacjentów z ramienia UMEC nie ukończyło badania (najczęstsza przyczyna: wycofanie zgody – 18 p., zdarzenia niepożądane: 10p.), natomiast w ramieniu TIO – 34 (6,7%) pacjentów (najczęstsze przyczyny: wycofanie zgody – 14 p., zdarzenia niepożądane: 9 p.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ≥40 lat, ze zdiagnozowaną objawową POChP [redacted] <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palacze lub byli palacze, z wywiadem ≥10 paczko-lat; • Pacjenci z FEV1/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamol) <0,7 i z FEV1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamol) 30-70% wartości należnej; • Pacjenci z liczbą punktów ≥2 wg zmodyfikowanej skali MRC (ang. <i>modified Medical Research Council Dyspnoea Scale</i>) oceniającą nasilenie duszności w czasie wizyty 1. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z astmą lub innymi znaczącymi zaburzeniami układu oddechowego bądź innymi schorzeniami, które mogłyby mieć wpływ na funkcję płuc (np. niestabilna lub zagrażająca życiu choroba serca, choroby neurologiczne); • przebyte zabiegi zmniejszające objętość płuc lub hospitalizacje związane z POChP lub zapaleniem płuc w czasie 12 tyg. przed 1 wizytą. • długookresowe stosowanie tlenoterapii (>12h/dobę), • stosowanie innych niż badane podtrzymujących terapii w POChP, za wyjątkiem glikokortykosteroidów; <p>[redacted]</p> <p><u>Liczba pacjentów (wybrane grupy – PP*/ITT)</u></p> <p>Grupa UMEC [redacted] 509</p> <p>Grupa TIO [redacted] 508</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartość FEV1 mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”) mierzona dnia 85 [redacted] <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo.

Oba badania miały podobny schemat i rozpoczynały się wizytą przesiewową (wizyta 1), po której następował 7-14 dniowy okres wstępny (ang. *run-in*) dla pacjentów spełniających kryteria włączenia, po których następowała randomizacja (wizyta 2) oraz okres leczenia (24 lub 12 tyg. w zależności od badania).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 7.1. oraz 8.1. AKL wnioskodawcy, a także w aneksie do AKL przedłożonym wraz z uzupełnieniami analiz względem wymagań minimalnych. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7.2. oraz 8.2. AKL wnioskodawcy.

¹¹ Przekazane dane dot. wyników uzyskanych po 12 tyg. terapii UMEC lub TIO. [redacted]

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy podstawowe badanie wykorzystane pierwotnie do przeprowadzenia analizy klinicznej *Donohue 2013* zostało ocenione na 5/5 pkt skali Jadad. Analitycy Agencji zgadzają się z powyższą oceną. Publikacja dla tegoż badania zawiera bowiem informacje dot. szczegółów procesu randomizacji, zaślepienia oraz utraty chorych z badania. Również badanie NCT02207829 zostało ocenione przez wnioskodawcę [redacted] w skali Jadad. Ze względu na zawartość przekazanych materiałów analitycy Agencji nie mogli zweryfikować [redacted]

[redacted] c

[redacted] v

[redacted] Dlatego też obniżono ocenę jakości tegoż badania do [redacted] w skali Jadad.

Badania wykorzystane dla komparatorów do wykonania porównania pośredniego oceniono w AKL wnioskodawcy na 3/5 pkt w skali Jadad dla wszystkich 3 badań dla TIO (obniżenie punktacji w ze względu na brak zaślepienia względem przyjmowania TIO¹²). Natomiast badania, które włączono do AKL w celu wykonania porównania pośredniego UMEC vs GLY, oceniono na 3/5 pkt w skali Jadad (GLOW 2), 4/5 pkt (GLOW 1), bądź 5/5 pkt (GLOW 7 i SHINE). Ocenę badania GLOW2 obniżono ze względu na brak szczegółowego opisu metody przeprowadzenia randomizacji oraz sposobu zaślepienia¹³. Analitycy Agencji zgadzają się z większością ocen jakości powyższych badań. Wyjątkiem jest ocena badania GLOW1, które w opinii Agencji powinno zostać ocenione na 3/5 pkt w skali Jadad ze względu na brak opisu metody przeprowadzenia randomizacji oraz metody zaślepienia (oba te ograniczenia zostały wskazane w opisie randomizacji w tabl. 139 AKL wnioskodawcy) oraz ocena badania GLOW7, które również powinno zostać ocenione na 3/5 pkt w skali Jadad z powodów analogicznych jak dla badania GLOW1.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania, nie odnaleziono opublikowanych prób klinicznych, umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej umeklidynium w dawce 65 µg (UMEC) w porównaniu z tiotropium (TIO) oraz bromkiem glikopirionium (GLY), w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).*

Komentarz Agencji: W czasie prac nad niniejszą AWA wnioskodawca dostarczył materiały dot. nieopublikowanego badania RCT 201316 (NCT02207829), które bezpośrednio porównywało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UMEC vs TIO. W związku z powyższym w ramach niniejszej AWA dla tegoż porównania przedstawiono przede wszystkim wyniki tego badania, po czym przedyskutowano je z wynikami pierwotnie przedłożonego porównania pośredniego, ze względu na fakt, iż badanie [redacted].

- *Należy zaznaczyć, iż we wszystkich trzech badaniach klinicznych [Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014 – przypis Agencji] włączonych do analizy wśród pacjentów leczonych tiotropium nie zastosowano zaślepienia próby.*
- *Zdaniem autorów przeglądu w analizowanych badaniach klinicznych (Decramer 2014a, Decramer 2014b) w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa nie zachowano reguły ITT (wyniki dla punktów końcowych przedstawiono z uwzględnieniem zmodyfikowanej analizy ITT, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku). W badaniu Maleki-Yazdi 2014 analiza ITT została zachowana.*
- *Autorzy badań GLOW 1 oraz GLOW 2 nie przedstawili opisu randomizacji pacjentów do analizowanych grup terapeutycznych. W badaniach nie uwzględniono informacji dotyczących utajenia procesu*

¹² **Komentarz analityka Agencji:** W badaniach *Decramer 2014* oraz *Maleki-Yazdi 2014* pomimo zastosowania podwójnego maskowania (ang. *double-dummy*) kapsułki tiotropium posiadały znaki handlowe, które nie były obecne na kapsułkach z PLC, przyjmowanych przez pacjentów z pozostałych grup (w tym z grupy 62,5 µg UMEC/25 µg VI). Ze względu na powyższe oraz pomimo faktu, iż kapsułki były w zbliżonych kolorach, istniało ryzyko, iż pacjenci przyjmujący TIO mogli zidentyfikować do jakiego ramienia zostali zrandomizowani.

¹³ **Komentarz analityka Agencji:** w tabeli 139 n str. 196 AKL wnioskodawcy w trzeciej kolumnie przedstawiono opis badania GLOW2, z którego wyniku wskazana ocena w skali Jadad (3/5 pkt), tym niemniej w drugim wierszu wskazano, iż badanie to zostało ocenione na 4/5 pkt. Niemniej jednak mając na uwadze poprawność opisu tegoż badania oraz błędnie wskazany w pierwszym wierszu akronim dla tegoż badania, analitycy Agencji uznają, iż jest to oczywista omyłka pisarska.

randomizacji (allocation concealment). Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być nieznacznie przeszacowane.

- Zdaniem autorów przeglądu w analizowanych badaniach klinicznych (GLOW 1, GLOW 2, GLOW 7, SHINE) w ocenie skuteczności klinicznej nie zachowano reguły ITT, w ocenie bezpieczeństwa analiza ITT została zachowana (wyjątek stanowią niektóre punkty końcowe min. takie jak ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W ramach przedłożonej AKL wnioskodawca opisał charakterystykę włączonych badań oraz przedstawił ich ocenę w skali Jadad. Ponadto dla badań włączonych dla TIO oraz GLY wykonał analizę heterogeniczności metodologicznej, w ramach której przedstawił powyższe ograniczenia badań. Nie ocenił natomiast szczegółowo wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej tych badań.

Mając na uwadze powyższe należy zauważyć, iż wszystkie badania zostały przeprowadzone w populacji chorych w wieku co najmniej 40 lat, tym czasem zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią również chorzy młodszy (*ChPL Incruse* ogranicza stosowanie UMEC jedynie do osób od 18 r.ż.) Powyższe implikuje brak badań, które dostarczałyby dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UMEC u pacjentów w młodszym wieku. Tym niemniej ograniczenie populacji w badaniu do pacjentów od 40 r.ż. jest powszechne w badaniach dot. POChP i odpowiada rzeczywistej charakterystyce pacjentów (zgodnie z publikacją *Brodnicka 2010* POChP występuje u 10% osób dorosłych, głównie po 40 r.ż.) Należy również zauważyć, iż okres obserwacji w badaniach włączonych do AKL wynosił najczęściej od 24-26 tyg. (ok. 6 mies.). Wyjątkiem było badanie GLOW2, w którym okres obserwacji wynosił 52 tyg. oraz badanie NCT02207829, w którym okres obserwacji wynosił jedynie 12 tyg. (3 mies.) Powyższe, w świetle faktu, iż UMEC będzie stosowany przewlekłe, stanowi ograniczenie wiarygodności zewnętrznej dostępnych dowodów naukowych, gdyż brak jest danych dot. długookresowej oceny skuteczności czy bezpieczeństwa jego stosowania (najdłuższy okres obserwacji dla UMEC wynosił 24 tyg. w badaniu *Donohue 2013*). Innym istotnym faktem jest to, iż pacjenci włączani do badań *Donohue 2013* oraz NCT02207829 musieli charakteryzować się objawowym POChP (wynik w skali mMRC ≥ 2 , oznaczający, iż: pacjent musi się zatrzymywać do nabrania tchu, z powodu duszności chodzi wyraźniej wolniej od rówieśników). Powyższe wpływa natomiast pozytywnie na wiarygodność zewnętrzną tych badań, gdyż powyższe kryterium włączenia warunkuje, iż badanie stosowania UMEC w leczeniu POChP, zostało przeprowadzone w populacji osób, które w rzeczywistej praktyce będą zgłaszać się do lekarza i przyjmować leczenie. W badaniach tych dopuszczone było również stosowanie wGKS w stałej dawce, a także stosowanie leczenia ratunkowego (salbutamol), co jest zgodne z praktyką kliniczną stosowaną w Polsce. Powyższe również zwiększa wiarygodność zewnętrzną tych badań. Należy tu podkreślić, iż zgodnie z przedstawionymi przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień względem Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych danymi w badaniu *Donohue 2013* (na podstawie GSK Clinical Study Registry) stosowanie wGKS oraz salbutamolu było porównywalne pomiędzy grupami (UMEC vs PLC) i wynosiło odpowiednio (podano liczbę i odsetki pacjentów, przyjmujących leczenie): 210 (50%) vs 131 (47%) oraz 1 (0,2%) vs 2 (0,7%).

Powyższe zwiększa wiarygodność wyników uzyskanych ww. badaniach, gdyż zaobserwowany inkrementalny efekt terapeutyczny pomiędzy grupami nie jest związany z różnicą w przyjmowanym leczeniu towarzyszącym.

Analizując wiarygodność zewnętrzną badania *Donohue 2013* jest widoczne, iż w każdym z analizowanych ramion utrata pacjentów z badania jest zbliżona i waha się od 27% w ramieniu PLC, do 20% w ramieniu UMEC/VI (w ramieniu UMEC wynosi 22%). Analizując poszczególne przyczyny utraty pacjentów widać, iż we wszystkich ramionach główną przyczyną w grupach z aktywną interwencją były zdarzenia niepożądane (odsetek w ramieniu UMEC – 8%, w ramieniu UMEC/VI – 6%), natomiast w ramieniu PLC było nią brak skuteczności (13%).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Należy podkreślić, iż największe ograniczenia w interpretacji wiążą się z samą metodą analizy pośredniej. (...) Metoda porównania pośredniego dostarcza stosownych informacji dotyczących względnej skuteczności alternatywnych interwencji, ze względu jednak na jej liczne ograniczenia należy indywidualnie rozważyć możliwość jej wykorzystania w podejmowaniu decyzji medycznych. Należy mieć na uwadze, iż brak losowego przydziału pacjentów do grup może się wiązać z wystąpieniem błędu selekcji. Podkreślenia wymaga fakt, iż wiarygodność

porównania pośredniego jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do porównań bezpośrednich. Wyniki obarczone najmniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia błędów, a przez to najbardziej miarodajne pochodzą z badań o zbliżonym okresie obserwacji oraz podobnych kryteriach włączenia pacjentów.

Komentarz analityków Agencji: W piśmie dot. niespełnienia Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych zwrócono uwagę, iż porównanie pośrednie UMEC vs TIO zostało wykonane w oparciu o porównanie przez wspólną interwencję kontrolną – UMEC/VI, pominięto natomiast możliwość wykonania tegoż porównania przez inną wspólną interwencję kontrolną – PLC. W odpowiedzi na powyższe wnioskodawca wskazał, iż w związku z przekazaniem materiałów dot. badania H2H dla porównania UMEC vs TIO powyższa uwaga nie ma już zastosowania. W związku z tym w ramach niniejszej AWA dla ww. porównania skupiono się przede wszystkim na wynikach z badania NCT02207829 i skomentowano jedynie różnice względem wnioskowania w oparciu o przedłożone pierwotnie porównanie pośrednie. W związku z powyższym ograniczenie wiarygodności związane z wnioskowaniem w oparciu o wyniki porównania pośredniego dot. jedynie porównania UMEC vs GLY.

- *W przypadku metaanalizy dla porównania TIO vs UMEC/VI stwierdzono heterogeniczność wyników dla następujących punktów końcowych: zaostrzenia POChP, czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia, utrata pacjentów z powodu naruszenia protokołu oraz ciężkie zdarzenia niepożądane. W przypadku powyższych punktów końcowych nie stwierdzono przyczyn heterogeniczności wyników. W związku z powyższym przeprowadzono analizę wrażliwości, z wyłączeniem jednego z badań najbardziej odstających, w celu sprawdzenia, czy wyłączenie niniejszej próby klinicznej zmienia istotnie kierunek efektu uzyskanego w wyniku metaanalizy badań.*
- *Podczas ekstrakcji danych z badania Donohue 2013 dla porównania UMEC vs UMEC/VI, w przypadku punktów końcowych takich jak odpowiedź na leczenie wg wskaźnika TDI, klinicznie istotna poprawa w skali SOBDA oraz poprawa jakości życia wg SGRQ odnotowano rozbieżność pomiędzy liczbą oraz odsetkiem pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy (n,%), a liczbą pacjentów poddanych ocenie (N). Należy jednak podkreślić, iż stwierdzone rozbieżności są niewielkie i nie mają wpływu na wnioskowanie.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Wnioskodawca w ramach przedłożonej AKL wykonał zarówno syntezę jakościową (przedstawiając wyniki poszczególnych badań w tabelach), jak również ilościową (wykonując metaanalizy wyników poszczególnych badań dla TIO oraz GLY, a następnie ich wyniki wykorzystując do porównania pośredniego z UMEC). W celu wykonania metaanalizy wnioskodawca analizował heterogeniczność (metodologiczną oraz statystyczną) włączonych do AKL badań. Również przed wykonaniem porównania pośredniego przeprowadzono analizę heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej, w jej wyniku nie stwierdzono znaczących różnic w zakresie charakterystyki populacji oraz metodologii wykorzystanych badań, czy schematu dawkowania leków. Szczegółowy opis analizy heterogeniczności poszczególnych badań, wykonanej na potrzeby przeprowadzenia metaanalizy, czy też porównania pośredniego znajduje się we właściwych rozdziałach AKL wnioskodawcy. Również w opinii Agencji stwierdzone różnice pomiędzy badaniami nie uniemożliwiły przeprowadzenia porównania pośredniego, w związku z czym postępowanie wnioskodawcy uznano za właściwe.

W ramach weryfikacji AKL wnioskodawcy poza zidentyfikowanymi przez niego niezgodnościami stwierdzono również, iż dla porównania UMEC vs GLY, w grupie UMEC wykorzystano odmienną liczbę zgonów niżeli podano w publikacji źródłowej (*Donohue 2013*). Zgodnie z nią w ramieniu UMEC wystąpiły 3 zgony (dla których określono następujące przyczyny: POChP- ostra niewydolność oddechowa, nagły zgon oraz zapalenie otrzewnej i pęcherzyka żółciowego), natomiast w obliczeniach wykorzystanych dla oszacowania częstości zgonów względem PLC uwzględniono jedynie 1 zgon, nie przedstawiając uzasadnienia dla takiego postępowania (tabl.175 AKL wnioskodawcy). Zgodnie z odnalezionymi danymi ten uwzględniony zgon nastąpił podczas leczenia, natomiast 2 pozostałe po jego zakończeniu (na podstawie bazy GSK Clinical Study Register). W ramach analizy weryfikacyjnej wyników dot. liczby zgonów w badaniach włączonych dla GLY stwierdzono, iż również dla tych badań uwzględniono jedynie zgony które wystąpiły w czasie trwania terapii. Dlatego też w ramach analizy wyników dla porównania GLY vs PLC z badania GLOW1 nie uwzględniono jednego z 3 zgonów, stwierdzonego w czasie 30 dni po wcześniejszym zakończeniu przez tego pacjenta udziału w tym badaniu. Spowodowane to było najprawdopodobniej tym, iż pacjent ten cierpiał na depresję, a przyczyną zgonu została określona jako samobójstwo/depresja. W związku z powyższym uwzględnienie różnej liczby zgonów dla UMEC, stwierdzonych w badaniu *Donohue 2013*, w zależności od porównania z poszczególnymi komparatorami, miała na celu zachowanie tej samej definicji zgonów pomiędzy wykorzystanymi do porównania pośredniego badaniami. Dla porównania UMEC vs TIO uwzględniono wszystkie zgony, które wystąpiły zarówno w czasie terapii i po zakończeniu udziału w badaniu, zaś dla porównania UMEC vs GLY uwzględniono jedynie zgony, które wystąpiły w czasie trwania farmakoterapii w ramach badania.

Ponadto stwierdzono, iż dla porównania pośredniego z GLY nie wskazano, iż okres obserwacji w badaniu GLOW 2 wynosił w rzeczywistości 52 tyg., nie zaś 26 tyg. jak podano w AKL, zaś do metaanalizy wyników wykorzystano wyniki uzyskane dla 26 tyg. Stwierdzono również, iż w ramach analizy heterogeniczności klinicznej badań wykorzystanych do porównania UMEC vs GLY, nie wskazano, iż we wszystkich badaniach dla

GLY jako jedno z kryteriów włączenia wskazano konieczność stwierdzenia FEV1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela mieszczącego się w zakresie od 80% do 30% (włącznie) wartości należnej. Tym czasem warunek ten w badaniu *Donohue 2013* dotyczył jedynie uzyskania FEV1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela $\leq 70\%$. Oznacza to, iż zgodnie z klasyfikacją GOLD 2015 do badań włączonych dla GLY nie mogli zakwalifikować się chorzy z bardzo ciężką postacią POChP (IV stopień wg GOLD), co miało miejsce w badaniu *Donohue 2013*. Do badanie tego włączono bowiem 54 (13% włączonych do ramienia UMEC) oraz 28 pacjentów (10% włączonych do ramienia PLC) z POChP w IV stopniu ciężkości. Dlatego też potencjalnie wyniki uzyskane w badaniu *Donohue 2013* dla UMEC mogą być gorsze niżeli w chwili, gdyby zostało one wykonane jedynie u chorych ze stopni GOLD 2-3.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych w podziale na porównanie z poszczególnymi komparatorami. Wyniki dla pozostałych znajdują się w analizach wnioskodawcy. Zakres przedstawionych w AWA wyników obejmuje (jeżeli tylko były one dostępne dla danego porównania): kliniczne PK (tj. zgony, nasilenie duszności wg TDI, zaostrzenia POChP, jakość życia w skali SGRQ), jak również pierwszorzędowy PK, odpowiadający parametrom czynności płuc, tj. *trough* FEV1.

Charakterystyka wybranych punktów końcowych:

- FEV1 – natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa mierząca funkcje płuc (mierzona w litrach / mililitrach, **za minimalną klinicznie istotną przyjmuje się różnicę ≥ 100 mL / 0,1L**); *trough* FEV1 – wartość mierzona przy najniższym stężeniu leku (w 23-24 godz. po podaniu leku)
- SGRQ – kwestionariusz St George's Respiratory Questionnaire mierzący jakość życia (skala 0–100, mniejsza wartość odpowiada lepszej jakości życia; **za klinicznie istotną przyjmuje się różnicę ≥ 4 pkt**);
- TDI – skala Transition Dyspnea Index mierząca nasilenie duszności (ocena w 3 kategoriach: pogorszenie sprawności, rodzaj czynności oraz intensywność wysiłku; kategorie oceniane w skali od –3 [znaczące pogorszenie] do +3 pkt [znaczną poprawą]; **za klinicznie istotną uznaje się zmianę o ≥ 1 pkt**) [Tabberer 2015].

Kliniczne punkty końcowe

- UMEC vs TIO (badanie H2H: NCT02207829, oraz dla zgonów wyniki porównania pośredniego)

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności UMEC vs TIO

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI), p (jeśli dostępne)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Wynik analizy pośredniej OR (95% CI)
Zgony*	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	<i>Donohue 2013</i>	0,99 (0,20; 4,92)	-	0,57 (0,08; 4,16)
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	<i>Decramer 2014a</i>	0,14 (0,003; 6,95)	1,75 (0,53; 5,71)	
		<i>Decramer 2014b</i>	1,97 (0,20; 19,06)		
		<i>Maleki-Yazdi 2014</i>	2,39 (0,54; 10,55)		
Istotna klinicznie odpowiedź na leczenie wg TDI ^a	UMEC 62,5 µg vs TIO 18 µg	NCT02207829		-	-
Istotna klinicznie poprawa QoL wg SGRQ ^b	UMEC 62,5 µg vs TIO 18 µg	NCT02207829		-	-

* Komentarz analityków Agencji: Ze względu na brak danych dot. liczby zgonów z badania NCT02207829 dla zgonów przedstawiono wynik porównania pośredniego dla UMEC vs TIO, poprzez wspólną interwencję kontrolną – UMEC/VI.

Analizując powyższe dane należy zauważyć, iż dla żadnego z klinicznych PK nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy grupami. W przypadku liczby zgonów zaobserwowanych w badaniu *Donohue 2013* stwierdzono wystąpienie 3 zgonów w obu z uwzględnionych grup (UMEC oraz UMEC/VI). Przyczyny zgonów w grupie UMEC zostały określone jako: POChP- ostra niewydolność oddechowa, nagły zgon oraz zapalenie otrzewnej i pęcherzyka żółciowego; zaś w grupie UMEC/VI jako: zaostrzenie POChP- niewydolność oddechowa, zawał serca, przyczyna nieznana). W badaniach włączonych do porównania pośredniego dla TIO stwierdzono natomiast wystąpienie w ramieniu TIO: 0 zgonów w badaniu *Decramer 2014a*, po 2 zgony w badaniu *Decramer 2014b* oraz badaniu *Maleki-Yazdi 2014*. Natomiast analizując wyniki uzyskane w badaniu NCT02207829 dla

Analiza skuteczności wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego UMEC vs TIO również nie wykazała IS różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami dla tych punktów końcowych. Szczegółowe wyniki dla tegoż porównania dostępne są w AKL wnioskodawcy w rozdz. 7.3.3.

➤ *UMEC vs GLY (porównanie pośrednie: Donohue 2013 vs metaanaliza badań: GLOW 1, 2, 7 oraz SHINE)*

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności UMEC vs GLY

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Wynik analizy pośredniej OR (95% CI)
Zgony*	UMEC 62,5 µg vs PLC	<i>Donohue 2013</i>	5,31 (0,10; 289,66)*	-	4,62 (0,07; 307,08)
	GLY 50 µg vs PLC	<i>GLOW 1</i>	0,29 (0,04; 1,88)	1,15 (0,31; 4,31)	
		<i>GLOW 7</i>	4,45 (0,57; 36,47)		
Istotna kliniczne odpowiedź na leczenie wg TDI ^a	UMEC 62,5 µg vs PLC	<i>Donohue 2013</i>	1,61 (1,17; 2,22)	-	0,99 (0,69; 1,42)
	GLY 50 µg vs PLC	<i>GLOW 1</i>	1,69 (1,24; 2,31)	1,62 (1,38; 1,91)	
		<i>GLOW 2</i>	1,57 (1,17; 2,11)		
		<i>GLOW 7</i>	2,36 (1,55; 3,59)		
<i>SHINE</i>	1,30 (0,95; 1,79)				
Istotna kliniczne poprawa QoL wg. SGRQ ^b	UMEC 62,5 µg vs PLC	<i>Donohue 2013</i>	1,58 (1,13; 2,20)	-	1,12 (0,76; 1,65)
	GLY 50 µg vs PLC	<i>GLOW 1</i>	1,47 (1,09; 1,98)	1,41 (1,16; 1,71)	
		<i>GLOW 7</i>	1,74 (1,17; 2,59)		
<i>SHINE</i>	1,18 (0,86; 1,62)				
Zaostrzenia POChP	UMEC 62,5 µg vs PLC	<i>Donohue 2013</i>	0,6 (0,35; 1,02)	-	0,91 (0,50; 1,65)
	GLY 50 µg vs PLC	<i>GLOW 1</i>	0,66 (0,46; 0,95)	0,66 (0,51; 0,86)	
		<i>SHINE</i>	0,66 (0,46; 0,97)		

* komentarz dot. wyniku badania *Donohue 2013* oraz badań włączonych dla GLY wykorzystanych w porównaniu pośrednim przedstawiono w rozdz. 4.1.4. AWA

^a Dostępny był również wynik dot. nasilenia duszności wg TDI. Różnica średniej zmiany dla porównania UMEC vs PLC była równa: 1,0 (95%CI 0,5; 1,5) – wynik uzyskany w ramieniu UMEC wyniósł: 2,2, zaś w ramieniu PLC: 1,2 co oznacza, iż przekroczył granicę istotności klinicznej. Natomiast wynik metaanalizy dla porównania GLY vs PLC wyniósł: 0,93 (95%CI: 0,66; 1,19), wynik porównania pośredniego wyniósł zaś: 0,07 (95%CI: -0,50; 0,64). Oznacza to, iż nie osiągnięto IS różnicy

pomiędzy UMEC a GLY również dla średniego zmiany wyników w kwestionariuszu TDI, względem wartości początkowej (czyli zmiany nasilenia duszności).

^b Dostępny był również wynik dla średniej różnicy w QoL wg kwestionariusza SGRQ względem *baseline*. Zgodnie z nim średnia redukcja wyniku w kwestionariuszu osiągnęła znamienność kliniczną jedynie w badaniu *Donohue 2013* (-4,69 – porównanie UMEC vs PLC) oraz badaniu GLOW 7 (-4,92 – porównanie GLY vs PLC), IS została natomiast osiągnięta dla wyników niemal wszystkich analizowanych badań (za wyjątkiem badania SHINE). Wynik porównania pośredniego wyniósł natomiast -1,78 (95%CI: -4,46; 0,90), nie osiągając tym samym zarówno istotności statystycznej jak i klinicznej.

Analizując wyniki przedstawione w powyższej tabeli, należy stwierdzić, iż w odniesieniu do żadnego z klinicznie istotnych punktów końcowych nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy grupami (UMEC vs GLY). Liczba oraz przyczyna zgonów zaobserwowanych w badaniu *Donohue 2013* w ramieniu UMEC 62,5 µg została już opisana pod poprzednią tabelą, natomiast w ramieniu PLC nie stwierdzono zgonów w okresie obserwacji badania. Należy jednak podkreślić, iż w oszacowaniach dla tego porównania w odniesieniu do liczby zgonów uwzględniono jedynie zgony, które nastąpiły w czasie terapii. Oznacza to, że dla UMEC (vs PLC) zaobserwowano 1 zgon (vs 0), zaś w badaniach dla GLY odpowiednio (zgodnie z kolejnością w tabeli): 2 (vs 3), 4 (vs 0) i 1 zgon (vs 0). Różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami (UMEC vs GLY), wykazane w porównaniu pośrednim, w odniesieniu do zmian wyników w skali TDI (nasilenie duszności) oraz kwestionariuszu SGRQ (QoL) nie osiągnęły również istotności klinicznej.

Pozostałe punkty końcowe – trough FEV1

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności UMEC vs TIO i GLY dla oceny funkcji płuc przy zastosowaniu *trough* FEV1

UMEC vs komparator	Porównywane interwencje	Badania włączone do analizy	MD (95% CI) [L]*	Wynik metaanalizy (95% CI)	Wynik analizy pośredniej UMEC vs TIO/GLY
TIO	UMEC 62,5 µg vs TIO 18 µg	NCT02207829	[redacted]	-	-
	UMEC 62,5µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	<i>Donohue 2013</i>	-0,05 (-0,09; -0,02)	-	0,04 (-0,003; 0,08)
	TIO 18µg vs UMEC/VI 62,5/25µg	<i>Decramer 2014a</i>	-0,09 (-0,14;-0,04)	-0,09 (-0,12; -0,07)	
		<i>Decramer 2014b</i>	-0,06 (-0,11;-0,009)		
		<i>Maleki-Yazdi 2014</i>	-0,11 (-0,14; -0,08)		
GLY	UMEC 62,5 µg vs PLC	<i>Donohue 2013</i>	0,12 (0,08; 0,15)	-	-0,01 (-0,05; 0,03)
	GLY 50 µg vs PLC	<i>GLOW 1</i>	0,11 (0,07; 0,15)	0,13 (0,11; 0,14)	
		<i>GLOW 2</i>	0,134 (0,10; 0,17)**		
		<i>GLOW 7</i>	0,14 (0,10; 0,18)		
		<i>SHINE</i>	0,12 (0,08; 0,15)		

* W przedłożonej AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównań pośrednich, w których FEV1 podano w L, w związku z powyższym wynik uzyskany w badaniu NCT02207829 również wyrażono w L (w aneksie wnioskodawcy wynik przedstawiono w mL).

** Wynik uzyskany dla 26 tyg. badania.

Podsumowując powyższe wyniki należy zauważyć, iż różnice pomiędzy analizowanymi grupami uzyskane w poszczególnych badaniach osiągnęły istotność statystyczną. Należy zauważyć, iż dla porównania UMEC vs TIO na podstawie badania NCT02207829 [redacted]¹⁴. Natomiast wyniki żadnego z porównań pośrednich nie wykazały istotności statystycznej jak i klinicznej (zarówno w odniesieniu do porównania UMEC vs TIO jak i vs. GLY), co wskazywałoby na porównywalną skuteczność UMEC względem komparatorów (przede wszystkim GLY z uwagi na brak innych dowodów) w odniesieniu do uzyskania poprawy czynności płuc.

¹⁴ Wnioskodawca podkreślił, iż [redacted]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

UMEC vs TIO

W ostatecznych wersjach przedłożonych analiz, analiza bezpieczeństwa dla porównania umeklidynium vs tiotropium przeprowadzona została w oparciu o wyniki niepublikowanego badania NCT01313650. W analizach pierwotnych powyższe porównanie analizowane było w oparciu o wyniki analizy pośredniej przez terapię skojarzoną UMEC/VI. W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego.



Tabela 18. Analiza bezpieczeństwa dla porównania UMEC vs TIO – badanie NCT01313650

Punkt końcowy		Porównywane interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Niezwiązane ze zgonem	UMEC	509		
		TIO	508		
	Związane ze zgonem	UMEC	509		
		TIO	508		
Zaostrzenia POChP ^A		UMEC	509		
		TIO	508		
Przerwanie leczenia z powodu zaostrzeń choroby		UMEC	509		
		TIO	508		
Zdarzenia niepożądane ogółem		UMEC	509		
		TIO	508		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		UMEC	509		
		TIO	508		
Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu^{AA}					
Ogółem		UMEC	509		
		TIO	508		
Zaburzenia rytmu serca		UMEC	509		
		TIO	508		
Niewydolność serca		UMEC	509		*
		TIO	508		
Choroba niedokrwienna serca		UMEC	509		*
		TIO	508		
Krwotoki do ośrodkowego układu nerwowego		UMEC	509		*
		TIO	508		
Utrata pacjentów z badania					
Ogółem		UMEC	509		
		TIO	508		
Z powodu zdarzeń niepożądanych		UMEC	509		
		TIO	508		
Z powodu braku skuteczności leczenia		UMEC	509		
		TIO	508		

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)
Z innych powodów	UMEC	509		
	TIO	508	*	

* wnioskodawca wskazuje, iż dane zaczerpnięto z bazy GSK Clinical Study Register;

** obliczone metodą Peto;

^ zaostżenia definiowane były jako:

^^ wnioskodawca wskazuje, że dane pochodzą z prezentacji udostępnionej przez zleceniodawcę: Porównanie preparatu Incruse® Ellipta® (umeklidynium) z tiotropium u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Badanie 201316. Praca nieopublikowana

UMEC vs GLY

W AKL wnioskodawcy ocena profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii vs glikopironium wykonana została w oparciu o wyniki porównania pośredniego poprzez PLC, dla okresu obserwacji o długości 24-26 tyg. W poniższych tabelach zestawiono wyniki zarówno analizy pośredniej jak i wyniki porównań bezpośrednich dla GLY oraz UMEC vs PLC.

Istotnie statystycznie różnice dla porównania pośredniego UMEC vs GLY uzyskano dla punktu końcowego: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Wynik wskazywał na istotnie większą szansę (3,26 razy) jego występowania w grupie technologii wnioskowanej.

Należy zwrócić uwagę, że szansa utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych była 2,67 razy większa w grupie technologii wnioskowanej niż PLC. W przypadku utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia szansa w grupie UMEC była o 77% niższa niż w grupie PLC. Uzyskane różnice były IS.

Pomimo, iż w przypadku pozostałych punktów końcowych uzyskane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej warto zauważyć, że dla większości, uzyskane wyniki wskazywały na większą częstość występowania w grupie UMEC niż GLY, w tym m. in. dla: ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu braku skuteczności leczenia czy naruszenia protokołu.

Tabela 19. Analiza bezpieczeństwa dla porównania UMEC vs GLY

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badanie	OR (95% CI)	Metaanaliza OR (95% CI)	Analiza pośrednia UMEC vs GLY
Utrata pacjentów z badania					
Ogółem	UMEC vs PLC	<i>Donohue 2013</i>	0,78 (0,54; 1,12)	-	1,07 (0,69; 1,67)
	GLY vs PLC	GLOW 1	0,83 (0,58; 1,19)	0,73 (0,57; 0,95)	
		GLOW 7	1,11 (0,53; 2,32)		
		SHINE	0,53 (0,34; 0,81)		
Z powodu zdarzeń niepożądanych	UMEC vs PLC	<i>Donohue 2013</i>	2,67 (1,23; 6,42)	-	3,26 (1,26; 8,45)
	GLY vs PLC	GLOW 1	0,91 (0,49; 1,70)	0,82 (0,51; 1,32)	
		GLOW 7	1,01 (0,18; 5,56)		
		SHINE	0,63 (0,27; 1,46)		
Z powodu braku skuteczności leczenia	UMEC vs PLC	<i>Donohue 2013</i>	0,33 (0,18; 0,6)	-	1,27 (0,45; 3,62)
	GLY vs PLC	GLOW 1	0,48 (0,14; 1,69)	0,26 (0,11; 0,61)	
		GLOW 7	0,25 (0,02; 2,77)		
		SHINE	0,12 (0,03; 0,57)		
Z powodu naruszenia protokołu	UMEC vs PLC	<i>Donohue 2013</i>	1,18 (0,34; 4,05)	-	1,93 (0,46; 8,20)
	GLY vs PLC	GLOW 1	0,63 (0,13; 3,08)	0,61 (0,29; 1,28)	
		GLOW 7	4,51 (0,24; 85,33)		
		SHINE	0,50 (0,21; 1,21)		
Z powodu wycofania zgody	UMEC vs PLC	<i>Donohue 2013</i>	0,83 (0,4; 1,75)	-	0,81 (0,34; 1,89)
	GLY vs PLC	GLOW 1	1,35 (0,72; 2,54)	1,03 (0,67; 1,58)	
		GLOW 7	0,75 (0,26; 2,14)		
		SHINE	0,83 (0,41; 1,67)		

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badanie	OR (95% CI)	Metaanaliza OR (95% CI)	Analiza pośrednia UMEC vs GLY
Zdarzenia niepożądane					
Ciężkie zdarzenia niepożądane	UMEC vs PLC	<i>Donohue 2013</i>	2,08 (0,93; 5,1)	-	2,54(1,00; 6,40)
	GLY vs PLC	<i>GLOW 1</i>	0,82 (0,48; 1,38)	0,82 (0,57; 1,18)	
		<i>GLOW 7</i>	0,59 (0,28; 1,23)		
		<i>SHINE</i>	1,10 (0,56; 2,16)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	UMEC vs PLC	<i>Donohue 2013</i>	1,23 (0,9; 1,69)	-	1,38 (0,96; 2,00)
	GLY vs PLC	<i>GLOW 1</i>	0,73 (0,54; 0,98)	0,89 (0,74; 1,08)	
		<i>GLOW 7</i>	0,80 (0,52; 1,22)		
		<i>SHINE</i>	1,16 (0,84; 1,60)		

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca zaprezentował wyniki uzyskane w badaniach, które nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego. Były to zarówno badania niepublikowane, bez adekwatnej grupy kontrolnej jak i badania porównujące różne dawki UMEC lub takie, w których stosowano większą niż zarejestrowaną dawkę leku.

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami uzyskano jedynie w badaniu *Donohue 2014* dla porównania UMEC 125 µg vs PLC i wskazywały one na 85% redukcję szansy wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia w grupie UMEC (wynik pochodził z rejestru Clinical Trials).

Wyniki wszystkich analizowanych badań, a także ich charakterystyki przedstawiono na str. 261 – 281 AKL wnioskodawcy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Incruse (data ostatniej aktualizacji: 21.12.2015 r.)

Zgodnie z informacją przedstawioną w *ChPL Incruse* najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zapalenie nosogardła oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

Wstępne wyniki dot. częstości występowania zdarzeń niepożądanych, obserwowane w czterech badaniach skuteczności oraz w długotrwałym badaniu bezpieczeństwa stosowania (z udziałem 1412 pacjentów otrzymujących umeklidyniowy bromek) wskazywały na następujące działania występujące najczęściej: zapalenie nosogardła, górnych dróg oddechowych, dróg moczowych oraz zatok, bóle głowy, a także kaszel.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Incruse w leczeniu POChP, w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie (dn. 30.10.2015 r.) na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA). W dniu 17.02.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne, w wyniku którego nie odnaleziono innych komunikatów niż przedstawione przez wnioskodawcę.

Wnioskodawca zaprezentował wnioski płynące z planu zarządzania ryzykiem [*RMP 2014*] dla produktu leczniczego Incruse, zgodnie z którym (m. in.):

- Nie zidentyfikowano obszarów ryzyka związanego ze stosowaniem leku Incruse,
- Zidentyfikowano następujące potencjalne obszary ryzyka związanego ze stosowaniem wnioskowanego leku:

- *Incruse należy do grupy LAMA. Stosowanie leków z tej grupy związane jest z potencjalnym ryzykiem wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych. W związku z powyższym powinien być on stosowany ze szczególną ostrożnością wśród pacjentów z poważnymi chorobami serca.*
- *Możliwość wystąpienia przejściowego/chwilowego zwężenia dróg oddechowych prowadzącego do trudności z oddychaniem. W tej sytuacji należy zaprzestać podawania leku.*
- *Jaskra z wąskim kątem przesączania. W przypadku osób stosujących długoterminowo leki z grupy LAMA obserwowano rzadkie przypadki jaskry z wąskim kątem przesączania, prowadzącej do zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.*
- *Nagłe zatrzymanie moczu. Wśród starszych mężczyzn z chorobami gruczołu krokowego istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nagłego zatrzymania moczu.*
- *Infekcje dolnych dróg oddechowych. Wśród pacjentów leczonych Incruse, w dawce 2-krotnie wyższej niż zalecana obserwowano wyższy niż w grupie placebo odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie płuc.*
- *Zidentyfikowano następujące obszary brakujących informacji:*
 - *bezpieczeństwo stosowania leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią;*
 - *bezpieczeństwo leku w długim okresie czasu (> 1 roku);*
 - *stosowanie leku u chorych z zaburzeniami czynności nerek;*
 - *interakcje z innymi lekami.*

Ponadto, w dokumencie CHMP [CHMP 2014] wskazuje się na konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na konieczność monitorowania działań niepożądanych dot. układu sercowo-naczyniowego w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Zgodnie z Dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r., produkt leczniczy Incruse objęty jest dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa, podobnie jak wszystkie leki zawierające nową substancję czynną, dopuszczone do obrotu po wprowadzeniu ww. aktu prawnego.

Nie odnaleziono komunikatów dot. bezpieczeństwa dla produktu Incruse na stronach internetowych FDA oraz URPL.

4.3. Komentarz Agencji

Zarówno w wyszukiwaniu wnioskodawcy, jak i wyszukiwaniu weryfikacyjnym Agencji nie odnaleziono opublikowanych przeglądów systematycznych, w których porównywano by stosowanie w POChP UMEC vs TIO lub GLY. W związku z powyższym nie było możliwe porównanie przedłożonej analizy z innymi przeglądami.

Podsumowując przeprowadzony proces weryfikacji, należy zauważyć, iż początkowo przedstawiono jedynie wyniki porównania pośredniego UMEC vs TIO oraz GLY. Ze względu na swoją charakterystykę wyniki tego porównania są mniej wiarygodne niżeli wyniki porównania H2H. W ramach tychże analiz stwierdzono ograniczenie wynikające z porównania UMEC vs TIO jedynie poprzez wspólną referencję kontrolną – UMEC/VI, zrezygnowano zaś z przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez PLC ze względu na *dysproporcję w liczbie badań klinicznych wchodzących do poszczególnych ramion terapeutycznych, umożliwiającą przeprowadzenie analizy pośredniej (UMEC vs TIO) [dla porównania przez PLC zidentyfikowano ponad 7 badań RCT] oraz prawdopodobieństwo wynikającej z tego faktu heterogeniczności, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego UMEC vs TIO przez wspólną grupę referencyjną taką jak UMEC/VI (1 badanie RCT vs 3 badania RCT). Należy tu zaznaczyć, iż przywołana heterogeniczność nie została zbadana, a jedynie założona na podstawie liczby włączonych badań. Powyższe zostało wskazane w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż ze względu na przekazanie nieopublikowanego badania H2H, porównującego UMEC vs TIO powyższa uwaga nie ma już zastosowania.*

Natomiast w przypadku porównania UMEC z GLY nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami zarówno w odniesieniu do klinicznych PK, jak i *trough* FEV1.

Rozpatrując uzyskane wyniki należy pamiętać, iż zarówno badanie H2H jak i *Donohue 2013* było badaniem wysokiej jakości. Oznacza to, iż charakteryzowały się one dużą wiarygodnością wewnętrzną (ze względu na

randomizację oraz zaślepienie). Ponadto badania te dot. jedynie chorych z objawowym POChP (wynik w mMRC Dyspnea Scale ≥ 2), co również zwiększa wiarygodność zewnętrzną tych badań. Pomimo zidentyfikowanych pomiędzy badaniami, włączonymi do porównania pośredniego, różnic, nie powodowały one wystąpienia istotnej heterogeniczności, a więc w opinii Agencji przeprowadzenie porównania pośredniego było zasadne. Największym zidentyfikowanym ograniczeniem jest natomiast brak badań długookresowych, które w pełni odpowiadałyby na pytanie o długookresowe bezpieczeństwo stosowania UMEC. Ponadto rozpatrując wyniki przedłożonej AKL należy pamiętać, iż brak jest badań, które dotyczyłyby populacji chorych poniżej 40 r.ż., którzy to chorzy zgodnie z wnioskowanym wskazaniem należą również do populacji docelowej dla ocenianego produktu leczniczego.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

W związku z przekazaniem w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych aneksu do analizy ekonomicznej, zawierającego dodatkową analizę ekonomiczną wykonaną metodą kosztów-użyteczności (CUA), w niniejszej AWA zweryfikowano wyniki obu przekazanych przez wnioskodawcę analiz. CUA opracowano po złożeniu wniosku i weryfikacji przedłożonych wraz z nim analiz, w oparciu o wyniki nieopublikowanego badania NCT01313650 (porównującego bezpośrednio UMEC vs TIO).

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

W związku z przekazaniem w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych aneksu do analizy ekonomicznej, zawierającego dodatkową analizę ekonomiczną wykonaną metodą kosztów-użyteczności (CUA), w niniejszej AWA zweryfikowano wyniki obu przekazanych przez wnioskodawcę analiz. CUA opracowano po złożeniu wniosku i weryfikacji przedłożonych wraz z nim analiz, w oparciu o wyniki nieopublikowanego badania NCT01313650 (porównującego bezpośrednio UMEC vs TIO).

5.2. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Incruse (umeklidyniowy bromek) stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Technika analityczna

W analizie ekonomicznej zastosowano technikę minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis). Dodatkowo w ramach uzupełnień analiz względem Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych dołączono aneks zawierający analizę kosztów użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) – jedynie dla porównania UMEC vs TIO.

Porównywane interwencje

W analizie CMA porównywano terapię produktem leczniczym Incruse (umeklidyniowy bromek) vs. Spiriva (tiotropium) oraz vs. Seebri Breezhaler (bromek glikopironium). Natomiast w analizie CUA porównano wyłącznie terapię produktem leczniczym Incruse (umeklidyniowy bromek) vs. Spiriva (tiotropium).

Perspektywa

- ✓ perspektywa płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- ✓ perspektywa wspólna, tj. NFZ i pacjent

Horyzont czasowy

W analizie CMA przyjęto roczny horyzont czasowy wyjaśniając, iż jest to perspektywa czasowa pozwalająca na odzwierciedlenie istotnych różnic w zakresie kosztów przy przyjętej technice analitycznej minimalizacji kosztów.

W dodatkowej analizie CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy (maksymalnie do 100 roku życia lub wcześniejszego zgonu, przy założeniu o wieku wejścia do modelu równym 64,2 lata) w celu uwzględnienia pełnych kosztów i efektów w chorobie przewlekłej jaką jest POChP.

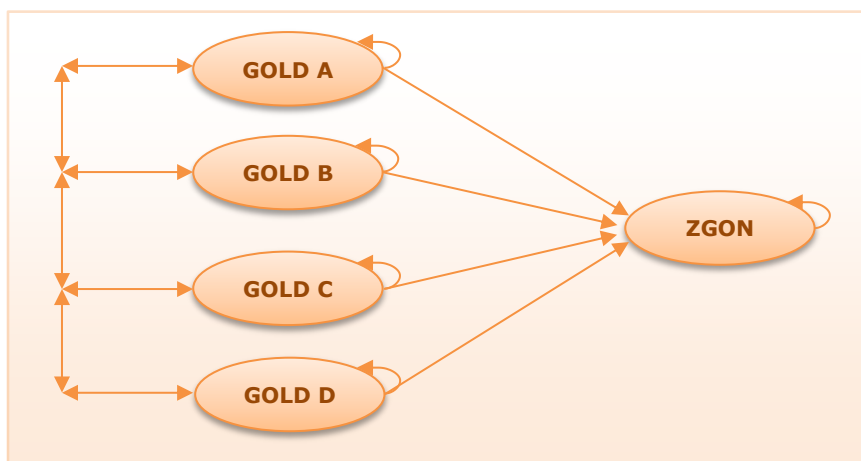
Model analizy minimalizacji kosztów

Załączony dokument elektroniczny wykonano *de novo* w programie Microsoft Office Excel 2013.

Model analizy kosztów-użyteczności

W ramach aneksu do analizy ekonomicznej wykonano dodatkowy model kosztów-użyteczności. Model CUA został również wykonany *de novo* w programie Microsoft Office Excel 2013. Uwzględniono 5 stanów zdrowia: GOLD A, GOLD B, GOLD C, GOLD D (odpowiadające przebiegowi POChP) oraz absorbujący stan zgon. Stany GOLD A- GOLD D zdefiniowane zostały na podstawie pojemności płuc określonej FEV1 *trough* oraz objawów choroby zaklasyfikowanych zgodnie z kwestionariuszem CAT. Każdemu pacjentowi w modelu przypisywano losowo dobrane cechy z pośród charakterystyki w zakresie: płci, wieku, wzrostu, kategorii zaawansowania choroby, wartości wyjściowej FEV1 *trough* oraz oceny objawów według testu CAT (ang. *COPD Assessment Test*). Wylosowanego pacjenta kopiowano, aby porównanie ocenianej interwencji oraz komparatora odbywało się na takich samych cechach. Na początku drugiego cyklu (oraz każdego następnego) aktualizacji ulegają parametry dotyczące wieku, wartości FEV1 *trough*, oceny duszności według testu CAT oraz stanu GOLD. W każdym cyklu pacjent może znaleźć się w stanie zgon.

Rysunek 1. Schemat modelu kosztów-użyteczności



5.2.2. Dane wejściowe do modelu

➤ Dane uwzględnione w analizie minimalizacji kosztów

Skuteczność kliniczna

W ramach CMA ocenę skuteczności klinicznej wykonano na podstawie przedłożonej wraz z wnioskiem analizy klinicznej (w oparciu o wyniki porównania pośredniego). Jako pierwszorzędowy punkt końcowy dla obu przedstawionych porównań tj. UMEC vs. GLY oraz vs. TIO, przedstawiono różnicę w średniej końcowej wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej mierzonej przy najniższym stężeniu leku (FEV1 *trough*). Wnioskodawca wyjaśnił, iż FEV1 *trough* jest istotnym parametrem opisującym czynność płuc, który pozwala ustalić stopień zaawansowania POChP. Dla porównań z oboma komparatorami nie stwierdzono istotnych różnic w wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej mierzonej przy najniższym stężeniu leku. Przeanalizowano także częstość występowania zgonów, działań niepożądanych, stosowania terapii ratunkowej oraz rezygnacji z badania. Jedynym punktem końcowym dot. analizy bezpieczeństwa, przy którym odnotowano w AKL istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi interwencjami jest *rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych* (na korzyść komparatora dla porównania UMEC vs GLY) jednak już w przypadku rezygnacji z badania ogółem nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Wnioskodawca wyjaśnił, iż aby uwzględnić wszystkie przyczyny rezygnacji, które w rzeczywistej praktyce klinicznej mogą mieć miejsce, należałoby uwzględnić w AE *rezygnację z badania ogółem* – pomimo nieuzyskania dla niego IS różnicy pomiędzy grupami, a nie rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych (dla której wykazano IS różnicę

pomiędzy interwencjami). W związku z powyższym w AE wnioskodawcy przyjęto, iż rezygnacja z badania ogółem i występowanie działań niepożądanych nie są różniące dla UMEC i GLY (brak IS różnic). W przypadku pozostałych punktów końcowych m.in. takich jak wystąpienie zaostrzeń POChP, stosowanie terapii ratunkowej czy jakość życia pacjentów według SGRQ również nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ramach porównania pośredniego pomiędzy UMEC a TIO lub GLY, co uzasadniało wykonanie analizy minimalizacji kosztów.

Użyteczności stanów zdrowia

W związku z brakiem istotnych statystycznie różnic w efektach porównywanych terapii, a także braku różnic w ocenie nasilenia duszności (według wskaźnika nasilenia duszności TDI – ang. *Transition Dyspnea Index*) oraz jakości życia (według kwestionariusza SGRQ) dla porównania UMEC vs. GLY oraz UMEC vs. TIO, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Z uwagi na wybraną technikę analityczną w modelu nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia.

Dyskontowanie

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, w związku z czym nie było konieczności wprowadzenia do modelu dyskontowania.

➤ Dane uwzględnione w analizie kosztów-użyteczności

Skuteczność kliniczna

Przedłożoną analizę kosztów-użyteczności wykonano na podstawie dołączonego wraz z uzupełnieniem analiz względem wymagań minimalnych aneksu do analizy klinicznej. W przedmiotowym aneksie zaprezentowano wyniki badania NCT01313650, [redacted]. Tożsamo z analizą minimalizacji kosztów jako pierwszorzędowy punkt końcowy, przedstawiono różnicę w średniej końcowej wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej mierzonej przy najniższym stężeniu leku (FEV1 *trough*). Naturalną progresję choroby w postaci pomniejszania się wartości FEV1 wyznaczono w oparciu o równanie z publikacji *Falschetti 2004*. Badanie *Falschetti 2004* dotyczyło populacji ludzi zdrowych, niepalących oraz bez objawów ze strony układu oddechowego, którzy zamieszkują kontynent europejski i zostało odnalezione przez wnioskodawcę na podstawie przeglądu niesystematycznego.

Tabela 20. Parametry rozkładu skuteczności terapii wyrażonej jako FEV1 trough przyjęte w modelu

	UMEC	TIO	Źródło
Średnia zmiana (μ) [litr]	[redacted]	[redacted]	NCT01313650
Odchylenie standardowe (σ) [litr]	[redacted]	[redacted]	

W celu powiązania natężenia symptomów choroby (określonego w kwestionariuszu CAT) ze stopniem ciężkości obturacji płuc (klasyfikacją spirometryczną GOLD1-4) wnioskodawca wykonał wyszukiwanie niesystematyczne, w wyniku którego odnaleziono 2 publikacje: *Draman 2013* oraz *Ghobadi 2012*. W publikacji *Ghobadi 2012* nie podano standardowego odchylenia, natomiast podano informację, że poziom FEV1 jest skorelowany z wynikiem testu CAT na poziomie -0,55. W każdym cyklu w modelu losowana jest z rozkładu normalnego wartość nasilenia objawów choroby (wg. kwestionariusza CAT), która odpowiada jednemu ze stopni spirometrycznej skali GOLD 1-4 z publikacji *Draman 2013*, a następnie jest ona korygowana o efekt leczenia.

Tabela 21. Wartości średnie według kwestionariusza CAT dla stanów GOLD 1-4

	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	Źródło
Wartości z kwestionariusza CAT (SE)	10,43 (3,91)	15,29 (7,05)	16,5 (6,91)	20,71 (7,28)	<i>Draman 2013</i>
	14,55	21,08	25,09	28,40	<i>Ghobadi 2012</i>

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dot. nasilenia objawów POChP określonego w kwestionariuszu CAT (z badania NCT01313650), a także średnią wartość zmiany wyniku w kwestionariuszu CAT oszacowaną przez wnioskodawcę metodą metaanalizy z modelem efektów stałych, którą uwzględniono ostatecznie w modelu. Wspomniana uśredniona dla UMEC i TIO wartość kwestionariusza CAT została przyjęta do modelu ze względu na niewykazanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi interwencjami w zakresie nasilenia objawów, określonego przy użyciu tego kwestionariusza.

Tabela 22 Średnia zmiana wartości kwestionariusza CAT (nasilenie objawów POChP)

Interwencja	Średnia zmiana (SE)	Źródło	Uśredniona zmiana uwzględniona w modelu
UMEC		NCT01313650	
TIO			

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę odzyskano 2 publikacje *Miravittles 2014* oraz *Boros 2012*. W publikacji *Miravittles 2014* do oceny wartości użyteczności zastosowano kwestionariusz EQ-5D, dla przyjętych w modelu stanów zdrowia GOLD A – GOLD D, natomiast w publikacji *Boros 2012* zastosowano wizualną skalę analogową (VAS) dla spirometrycznej skali GOLD 1 – GOLD 4. W związku z faktem, iż metodą zalecaną przez NICE jest metoda pomiaru użyteczności za pomocą kwestionariusza EQ-5D, w analizie podstawowej wykorzystano dane dla populacji europejskiej z publikacji *Miravittles 2014*. Natomiast z uwagi na fakt, iż publikacja *Boros 2012* odnosiła się do populacji polskiej i nie odnosiła się bezpośrednio do stanów uwzględnionych w modelu została ona uwzględniona w analizie wrażliwości (szczegóły przedstawia poniższa tabela).

Tabela 23. Wartości użyteczności

Stan modelu	GOLD A (1)	GOLD B (2)	GOLD C (3)	GOLD D (4)	Źródło
Wartość zastosowana w analizie podstawowej	0,94	0,80*	0,86*	0,65	<i>Miravittles 2014</i>
Wartość zastosowana w analizie wrażliwości	0,7304	0,6265	0,4456	0,3205	<i>Boros 2012</i>

* Różnice we wskazanych wielkościach użyteczności zostały opisane w rozdz. 5.3.3.

Dyskontowanie

Przyjęto stopy dyskontowe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

- **Dane kosztowe uwzględnione w analizie minimalizacji kosztów oraz kosztów-użyteczności**

Uwzględnione koszty

W związku z brakiem udowodnionej wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami - w ramach analizy CMA, oraz brakiem istotnych statystycznie różnic w ocenie bezpieczeństwa, jako jedyny koszt różniący uwzględniono koszt rozpatrywanych technologii medycznych. W CUA uwzględniono również jedynie koszt farmakoterapii UMEC i TIO, co uzasadniono brakiem długookresowych danych dot. przebiegu leczenia (w tym np. występowania zaostrzeń w dłuższym niż 3 mies. horyzoncie obserwacji).

Tabela 24. Koszty uwzględnione w AE wnioskodawcy [zł/op.]

Interwencja		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Źródło
Incruse (umeklidyniowy bromek)	30%			Wniosek refundacyjny
Seebri Breezhaler (bromek glikopironium)	30%	95,49	136,41	Obwieszczenie MZ z dn. 28.10.2015 r.*
Spiriva (bromek tiotropium)	30%	98,43	140,62	
	ryczałt	137,42	140,62	
Spiriva (bromek tiotropium) +Handihaler	30%	98,43	146,24	
	ryczałt	137,42	146,24	
Spiriva Respimat (bromek tiotropium)	30%	98,43	145,11	

*Na dzień ukończenia AWA opublikowano nowe obwieszczenie MZ w sprawie listy leków refundowanych. Zgodnie z tym obwieszczeniem zmianie uległ produkt leczniczy stanowiący podstawę limitu w grupie limitowej 201.2. W wyniku powyższego zmienia uległa również wartość refundacji z perspektywy NFZ. W związku z powyższym w rozdz. 5.3.4 przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji uwzględniające przedmiotowe zmiany (dla CUA), natomiast dla CMA wariant ten był testowany w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (rozdz. 5.3.3.)

Zgodnie z wnioskiem, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wnioskowana technologia ma być dostępna w ramach odpłatności dla pacjenta równej 30% limitu finansowania, jednak w przeprowadzonych

oszacowaniach wnioskodawcy uwzględniono zarówno komparatory w odpłatności równej 30% jak i ryczałtowej (dla TIO refundowanego w ciężkiej postaci POChP). Powyższe podejście jest zasadne i spójne z argumentacją przedstawioną w ramach AWB.

W oszacowaniach analizy kosztów-użyteczności, tak jak w przypadku minimalizacji kosztów uwzględniono jedynie koszt technologii wnioskowanej i komparatora, jednak w ramach analizy wrażliwości oszacowano scenariusz, w którym uwzględniono na podstawie publikacji *Jahnz-Różyk 2011* inne koszty towarzyszące leczeniu POChP równe 4 027,82 zł. Wnioskodawca wyjaśnił, iż uśredniony koszt z publikacji *Jahnz-Różyk 2011* zwiera m.in. koszt stosowania różnych leków (w tym m.in. leków z grupy LAMA, LABA, SABA, wGKS), w związku z czym może zawyżać wyniki oszacowań.

5.3. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.3.1. Wyniki analizy podstawowej

We wniosku nie zaproponowano instrumentu podziału ryzyka, w związku z czym poniższe wyniki odnoszą się do kosztu terapii w ujęciu rocznym bez RSS. W ramach analizy podstawowej zaprezentowano wyniki porównania z GLY w odpłatności 30% limitu finansowania oraz produktów leczniczych Spiriva i Spiriva + Handihaler zawierających TIO w postaci proszku do inhalacji w odpłatności 30% limitu finansowania oraz ryczałtowej. W analizie wnioskodawcy przedstawiono także wyniki dodatkowych porównań ze średnim ważonym kosztem TIO, średnim ważonym kosztem leków z grupy limitowej 201.2 o odpłatności dla pacjenta 30% limitu finansowania oraz średnim ważonym kosztem leków z grupy limitowej 201.2, zakwalifikowanych jako komparatory w przedłożonej AE. Szczegóły znajdują się w AE wnioskodawcy w rozdz. 4.10.

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Parametr	Incruse	Seebri Breezhaler (bromek glikopirionium)	Spiriva (bromek tiotropium)		Spiriva (bromek tiotropium) + Handihaler	
			30%	Ryczałt	30%	Ryczałt
Poziom odpłatności	30%	30%	30%	Ryczałt	30%	Ryczałt
Roczny koszt leczenia [zł]		1 148,64	1 184,00	1 653,01	1 184,00	1 653,01
Roczny koszt inkrementalny [zł]	-					

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Incruse w miejsce GLY z perspektywy NFZ jest droższe o [redacted]. Natomiast w przypadku porównania UMEC vs. TIO przy odpłatności ryczałtowej dla pacjenta, roczna terapia UMEC z perspektywy NFZ jest tańsza o [redacted].

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent)

Parametr	Incruse	Seebri Breezhaler (bromek glikopirionium)	Spiriva (bromek tiotropium)		Spiriva (bromek tiotropium) + Handihaler	
			30%	Ryczałt	30%	Ryczałt
Poziom odpłatności	30%	30%	30%	Ryczałt	30%	Ryczałt
Roczny koszt leczenia [zł]		1 640,86	1 691,50		1 759,11	
Roczny koszt inkrementalny [zł]						

Z perspektywy wspólnej koszt inkrementalny stosowania produktu leczniczego Incruse w miejsce GLY wyniósł [redacted] (czyli terapia Incruse jest [redacted]), natomiast w miejsce produktu leczniczego Spiriva + Handihaler [redacted] (czyli terapia Incruse jest [redacted]).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przedłożonej wraz z aneksem

Tabela 27. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ oraz wspólnej

Perspektywa	NFZ		Wspólna	
Parametr	UMEC	TIO	UMEC	TIO

Perspektywa	NFZ		Wspólna	
	UMEC	TIO	UMEC	TIO
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	-2 018,54		107,94 zł	
Efekt [QALY]	7,936	7,830	7,936	7,830
Efekt inkrementalny [QALYG]	0,106		0,106	
ICUR [zł/QALYG]	-19 014,95		1 016,85	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy NFZ stosowanie UMEC w miejsce TIO wiązać się będzie zarówno z oszczędnościami wynoszącymi 2 018,54 zł jak i uzyskaniem dodatkowego efektu klinicznego równego 0,106 QALY. Skutkuje to wykazaniem dominacji UMEC nad TIO z perspektywy NFZ. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) koszt stosowania produktu leczniczego Incruse w miejsce TIO jest wyższy o 107,94 zł, zaś wartość współczynnika ICUR oszacowano na poziomie 1 016,85 zł/QALYG.

5.3.2. Wyniki analizy progowej

➤ Wyniki analizy progowej dla analizy minimalizacji kosztów

Wnioskodawca zgodnie z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych przedstawił oszacowanie ceny zbytu netto, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. [redacted]. Przedstawiona w poniższej tabeli cena jest taka sama dla obu perspektyw, ze względu na przyjętą technikę analityczną (uwzględnienie jedynie kosztów porównywanych produktów leczniczych).

Tabela 28. Cena zgodna z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych z analizy minimalizacji kosztów [zł]

Porównanie	UMEC vs. GLY	UMEC vs. TIO
Cena zbytu netto zgodna z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych	107,43	110,96

➤ Wyniki analizy progowej dla analizy kosztów-użyteczności

Tabela 29. Cena progowa z analizy kosztów-użyteczności (UMEC vs TIO) [zł]

Porównanie	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Cena progowa	nie istnieje	[redacted]

Według oszacowań wnioskodawcy cena progowa z perspektywy NFZ nie istnieje, zostało to wyjaśnione następująco: „wnioskowana cena zbytu netto wynosi [redacted], aby koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość zrównać z progiem opłacalności należałoby zwiększyć cenę. Dla każdej ceny większej od [redacted] i jednocześnie mniejszej od 150,93 zł kwota refundacji NFZ za opakowanie jednostkowe wyniosłaby zawsze 98,43 zł (kategorią odpłatności pacjenta byłaby wtedy kategoria 30% do wysokości limitu), z czego wynika, że dla każdej ceny z przedziału od 110,95 zł do 150,92 zł, koszt uzyskania dodatkowego roku życia nie ulegnie zmianie (i będzie stałe wynosił -19 014,95 zł/QALY). Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Incruse dla każdej ceny nie mniejszej niż 150,93 zł wynosi 137,42 zł (kategorią odpłatności pacjenta jest wtedy opłata ryczałtowa do wysokości limitu). Dla każdej ceny zbytu netto produktu leczniczego Incruse nie mniejszej niż 150,93 zł, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zawsze 23 470 zł/QALY z perspektywy NFZ. W związku z powyższym nie istnieje tak duża cena aby koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równy był progowi opłacalności (125 955 zł/QALY) z perspektywy NFZ”. Natomiast z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) cena progowa wyniosła [redacted].

Art. 13 ustawy o refundacji

W związku z przedstawieniem badania RCT NCT01313650 [redacted] w opinii analityków Agencji dla porównania UMEC vs TIO **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Natomiast mając na uwadze, iż nie przedłożono badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad GLY w opinii analityków Agencji **w stosunku do tego komparatora zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Jednak w związku z faktem, iż podstawowym założeniem analizy ekonomicznej wykonanej dla tego porównania jest równa efektywność kliniczna porównywanych interwencji przyjęto, że uzyskiwane efekty zdrowotne wyrażone jako liczba lat życia skorygowanych o jakość będą takie same dla technologii wnioskowanej i komparatora. Powyższe powoduje, że oszacowania wynikające z zapisów w § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, są tożsame. Cena zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Incruse, przy której różnica pomiędzy kosztami porównywanych interwencji wynosi zero, z obu perspektyw oszacowano więc na 107,43 zł.

5.3.3. Wyniki analiz wrażliwości

➤ Wyniki analizy wrażliwości dla minimalizacji kosztów

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę jednokierunkową dla 4 scenariuszy, związanych ze zmianą podstawy limitu finansowania w grupie limitowej 201.2 bądź zmianą założenia odnośnie przestrzegania zaleceń dotyczących dawkowania (*compliance*). W wariantie 1 zmieniono produkt leczniczy wyznaczający podstawę limitu finansowania z tiotropium (kod EAN 5909990985111) w odpłatności 30% limitu finansowania na produkt leczniczy o najniższej urzędowej cenie zbytu tj. Seebri Breezhaler (bromek glikopirionium), wariant ten jest zgodny z obwieszczeniem MZ w sprawie leków refundowanych obowiązującym na dzień ukończenia niniejszej AWA. W wariantie 2 jako podstawę limitu wyznaczono produkt leczniczy o najwyższej urzędowej cenie zbytu tj. Spiriva (bromek tiotropium), kod EAN 5909990985128. Wariant 3 zawierał założenie o 100% *compliance*, podczas gdy w wariantie podstawowym *compliance* wynosił 98,8%, natomiast wariant 4 testował wyniki przy założeniu o *compliance* równym 57%.

Największy wpływ na wyniki oszacowań miała zmiana założenia dot. przestrzegania zalecanego dawkowania (*compliance*) z 98,8% na 57%, która to spowodowała spadek kosztów terapii oraz kosztów inkrementalnych o 42,3%. Pozostałe warianty spowodowały znacznie mniejsze zmiany wyników o ok. ±0,2 do +4,3%. Wyjątkiem jest wariant uwzględniający zmianę podstawy limitu na produkt leczniczy o najwyższej urzędowej cenie zbytu (Spiriva + Handihaler). W tym przypadku różnica kosztów terapii dla porównania produktu leczniczego Incruse vs Spiriva+ Handihaler wzrosła o 14,62%. Należy jednak zwrócić uwagę, iż wartościowo koszt inkrementalny obniżył się z [redacted] do [redacted].

Wariant 1 odnoszący się do sytuacji kiedy podstawa limitu wyznaczana jest w oparciu o cenę produktu leczniczego Seebri Breezhaler jest wariantem aktualnie obowiązującym na dzień ukończenia niniejszej AWA (na podstawie obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych z dnia 25 lutego 2016 r.). Wariant ten różni się od wartości oszacowanych w ramach analizy podstawowej o ok. -3,1% w przypadku kosztu leczenia UMEC i TIO w odpłatności dla pacjenta równej 30% limitu finansowania oraz o ok. -0,2% w przypadku kosztu leczenia GLY. Koszt inkrementalny produktów leczniczych w odpłatności 30% w tym wariantie jest [redacted], co wynika z faktu, [redacted], natomiast GLY jest podstawą limitu.

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ*

Wariant analizy wrażliwości		Incruse	Seebri Breezhaler	Spiriva		Spiriva + Handihaler	
Poziom odpłatności		30%	30%	30%	ryczałt	30%	ryczałt
Wariant 1	Koszt leczenia [zł]	[redacted]	1 146,84 (-0,2%)	1 146,84 (-3,1%)	1 599,84 (-3,2%)	1 146,84 (-3,1%)	1 599,84 (-3,2%)
	Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted] (-3,4%)	[redacted]	[redacted] (-3,4%)
Wariant 2	Koszt leczenia [zł]	[redacted]	1 150,93 (+0,2%)	1 186,41 (+0,2%)	1 656,38 (+0,2%)	1 233,68 (+4,2%)	1 723,98 (+4,3%)
	Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted] (+0,4%)	[redacted]	[redacted] (+0,2%)	[redacted]	[redacted] (+14,62%)
Wariant 3	Koszt leczenia [zł]	[redacted]	1 162,59 (+1,2%)	1 198,39 (+1,2%)	1 673,09 (+1,2%)	1 198,39 (+1,2%)	1 673,09 (+1,2%)
	Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted] (+1,2%)	[redacted]	[redacted] (+1,2%)	[redacted]	[redacted] (+1,2%)
Wariant 4	Koszt leczenia [zł]	[redacted]	662,68	683,08	953,66	683,08	953,66

Wariant analizy wrażliwości	Incruse	Seebri Breezhaler	Spiriva		Spiriva + Handihaler	
Poziom odpłatności	30%	30%	30%	ryczałt	30%	ryczałt
		(-42,3%)	(-42,3%)	(-42,3%)	(-42,3%)	(-42,3%)
Koszt inkrementalny [zł]	-			(-42,3%)		(-42,3%)

* W nawiasach podano zmianę względem wartości z analizy podstawowej.

➤ Wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości dla CUA rozpatrywano następujące scenariusze:

- ✓ przyjęto wartości skrajne (0 i 100%) dla odsetka kobiet uwzględnionego w analizie;
- ✓ wiek przyjęty w analizie oszacowano na podstawie badania NCT01313650, w AW:
 - wartość średnia w wariancie minimalnym wynosi: wartość średnia z wariantu podstawowego - odchylenie standardowe;
 - wartość średnia w wariancie maksymalnym wynosi: wartość średnia z wariantu podstawowego + odchylenie standardowe;
- ✓ wzrost kobiet i mężczyzn oszacowano na podstawie danych GUS dla populacji ogólnej, w AW:
 - wartość średnia w wariancie maksymalnym wynosi: wartość średnia z wariantu podstawowego + odchylenie standardowe;
 - wartość średnia w wariancie minimalnym wynosi: wartość średnia z wariantu podstawowego - odchylenie standardowe;
- ✓ przetestowano założenie, iż wszyscy pacjenci w pierwszym cyklu modelu są w stanie GOLD B lub w wariancie drugim są w stanie GOLD C;
- ✓ na podstawie badania NCT01313650 w wariancie minimalnym oraz maksymalnym przyjęto wartości średnie dla poprawy wskaźnika FEV1 *trough* przeskalowane, tak aby różnica między efektem uzyskanym dla ocenianej interwencji (UMEC) a komparatorem (TIO) stanowiła odpowiednio dolną oraz górną granicę 95%CI określonego dla średniej różnicy parametru FEV1 *trough* w badaniu NCT01313650, L, na podstawie których określono parametry rozkładu skuteczności terapii wyrażonej jako FEV1;
- ✓ przeprowadzono obliczenia dla horyzontu równego 1 rok;
- ✓ przyjęto jeden ze scenariuszy zalecanych w Wytycznych HTA Agencji dla wartości stopy dyskonta 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych¹⁵;
- ✓ przetestowano wartość *compliance* równe 57% (wartość minimalna z odnalezionych badań analizujących *compliance* – Corden 1997);
- ✓ wartości użyteczności z publikacji Boros 2012, prezentującej dane dla populacji polskiej, według klasyfikacji spirometrycznej (GOLD 1-4), opartej wyłącznie na spirometrycznej ocenie czynności płuc;
- ✓ rozważono alternatywne wartości podziału stosowania opakowań leku zawierających i niezawierających inhalator Handihaler dla TIO:
 - wymiana inhalatora zgodnie z ChPL – raz do roku;
 - wartości skrajne: pacjent zakupuje jedynie opakowania zawierające inhalator;
 - wartości skrajne: pacjent zakupuje jedynie opakowania niezawierające inhalatora;
- ✓ przyjęto, iż w wyniku stosowanego leczenia poprawie może ulec pierwotnie określona kategoria zaawansowania choroby zgodnie klasyfikacją GOLD;
- ✓ uwzględniono inne koszty towarzyszące leczeniu POChP, tj. przyjęto, że koszty te będą równe średniemu rocznemu kosztowi leczenia jednego chorego na POChP podanego w publikacji Jahnz-Różyk 2011 (4 027,82 zł/pacjenta/rok). Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy należy zauważyć, iż koszt podany w publikacji Jahnz-Różyk 2011 uwzględniał m.in. koszt wszystkich stosowanych leków, w związku z czym można przyjąć, że przyjęcie tego kosztu może nieznacznie zawyżyć koszty w kategorii „inne koszty”

¹⁵ Komentarz analityków Agencji: W ramach przedłożonej AW nie testowano innych zalecanych przez wytyczne stóp dyskontowych, tj. 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych oraz 0% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.

towarzyszące leczeniu POChP” (poprzez dwukrotne uwzględnienie kosztu terapii cholinolitykami, do których zaliczane są UMEC oraz TIO).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki analizy wrażliwości dla CUA.

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności

Wariant analizy wrażliwości	Wartość parametru	UMEC		TIO		ICUR	
		Koszt	QALY	Koszt	QALY	wartość	Zmiana względem wart. podst.
Odsetek kobiet	0,00%	[REDACTED]	8,19	[REDACTED]	8,07	-16 719,94	+12%
	100,00%	[REDACTED]	7,22	[REDACTED]	7,16	-33 008,60	-74%
Wiek	56,0	[REDACTED]	9,14	[REDACTED]	9,03	-19 901,26	-5%
	72,4	[REDACTED]	6,42	[REDACTED]	6,37	-33 139,09	-74%
Wzrost	mężczyźni: 168,99 cm, kobiety: 158,07 cm	[REDACTED]	7,97	[REDACTED]	7,85	-15 898,81	+16%
	mężczyźni: 182,3 cm, kobiety: 169,9 cm	[REDACTED]	7,93	[REDACTED]	7,83	-19 116,94	-1%
Przynależność do grupy GOLD na początku badania	GOLD B	[REDACTED]	10,37	[REDACTED]	10,32	-9 879,63	+48%
	GOLD C	[REDACTED]	5,86	[REDACTED]	5,76	-30 823,80	-62%
Poprawa wskaźnika FEV1 trough po 3 miesiącach terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	7,78	[REDACTED]	7,75	-71 239,58	-275%
	[REDACTED]	[REDACTED]	8,09	[REDACTED]	7,93	-12 090,17	+36%
Horyzont czasowy	1 rok	[REDACTED]	0,63	[REDACTED]	0,62	-152 881,91	-704%
Dyskontowanie	koszty 0%, QALY: 0%	[REDACTED]	11,37	[REDACTED]	11,18	-17 112,12	+10%
Compliance	57%	[REDACTED]	7,94	[REDACTED]	7,83	-10 970,17	+42%
Użyteczności	Boros 2012	[REDACTED]	5,87	[REDACTED]	5,73	-14 900,37	+22%
Koszt tiotropium	Wymiana inhalatora zgodnie z ChPL	[REDACTED]	7,94	[REDACTED]	7,83	-19 014,95	0%
	Wartości minimalne	[REDACTED]	7,94	[REDACTED]	7,83	-19 014,95	0%
	Wartości maksymalne	[REDACTED]	7,94	[REDACTED]	7,83	-19 014,95	0%
Możliwość zmiany stanu wg. GOLD	tak	[REDACTED]	8,50	[REDACTED]	8,37	-15 087,70	+21%
Inne koszty towarzyszące leczeniu POChP	4 027,82 zł/pacjent/rok	[REDACTED]	7,94	[REDACTED]	7,83	-15 013,47	+21%

Największy wpływ na wyniki oszacowań miała zmiana długości przyjętego horyzontu z dożywotniego na 1 roczny – oszacowana przez wnioskodawcę wartość wskaźnika ICUR obniżyła się o 704% względem wartości z analizy podstawowej, co wynikało zarówno ze znacznej zmiany kosztu (-91% UMEC i -90% TIO) jak i efektu zdrowotnego(-92% UMEC i 92% TIO). Kolejnym parametrem mającym bardzo duży wpływ na zmianę wartości wskaźnika ICUR jest poprawa wskaźnika FEV1 trough po 3 mies. terapii (w analizie podstawowej przyjęto wartości [REDACTED] dla UMEC [REDACTED] dla TIO), natomiast w AW przyjęto wartości średnie przeskalowane tak aby stanowiły dolną wartość przedziału ufności średniej różnicy parametru FEV1 trough w badaniu NCT01313650 ([REDACTED]). W efekcie powyższego wartość wskaźnika ICUR obniżyła się o

275% w stosunku do wartości podstawowej, przy czym koszt UMEC uległ zmianie o -1,54%, koszt TIO o -0,26%, efekt zdrowotny UMEC -2,02%, a efekt TIO -1,02%. Zmiana odsetka kobiet ujętego w modelu spowodowała zmniejszenie się wartości współczynnika ICUR o 74% (w tym scenariuszu obniżyła się wartość zarówno kosztów jak i efektów, jednak na uzyskany wynik miał wpływ większy spadek efektów UMEC i TIO w stosunku do ubytku kosztów). Zmiana wartości średniej wieku z 64,2 lat na 72,4 lata również spowodowała zmniejszenie się wartości współczynnika ICUR o 74%, tu na oszacowany efekt miało wpływ w przypadku UMEC zmniejszenie się kosztów o -17%, efektów o -19% oraz w przypadku TIO kosztów o -16% i efektów o -19%.

Największy wpływ na wzrost wartości współczynnika ICUR miało założenie dot. przestrzegania zalecanego dawkowania (*compliance*) z 98,8% na 57%, w efekcie czego wartość ICUR wzrosła o 42% (na oszacowaną wartość ICUR wpływ miała jedynie zmiana kosztów, które dla obu interwencji spadły o 42%). Żaden z testowanych scenariuszy nie wpłynął jednak na zmianę wniosku z analizy.

W oszacowaniach analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) większość z wyników wskazuje na kosztową efektywność wnioskowanej technologii, jedynie w czterech scenariuszach tj. zmianie przynależności do grupy GOLD na początku badania na grupę GOLD B (zamiast losowo wybranej), zmianie wartości wskaźnika FEV1 *trough* na wartości minimalne (zamiast średnich), zmianie horyzontu analizy na 1-letni (z dożywotniego) oraz zmianę kosztu TIO na podstawie maksymalnego kosztu związanego z zakupem inhalatora (zamiast kosztu wymiany inhalatora obliczonego wg. danych sprzedażowych) oszacowania wskazują na dominację technologii wnioskowanej. Szczegółowe wyniki znajdują się w AE wnioskodawcy na str. 50.

5.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej metodą minimalizacji kosztów

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK?	Zidentyfikowano rozbieżność z przedstawionym w pozostałych analizach schematem PICO, gdzie jako komparator przedstawiono także produkt Spiriva Respimat (w ramach AWB). Szczegółowy komentarz pod tabelą.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Ze względu na brak udowodnionej wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, jako technikę analityczną wybrano minimalizację kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Z uwagi na przyjętą technikę analityczną i brak istotnych statystycznie różnic w efektach porównywanych technologii przyjęto roczny horyzont. W przyjętej technice analitycznej, przy rozważanym problemie analitycznym horyzont roczny uznano za właściwy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzontie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	W związku z przyjętym rocznym horyzontem analizy, nie dokonano dyskontowania. Przyjęty sposób postępowania uznano za poprawny.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w czterech wariantach.

Produkty lecznicze Spiriva, Spiriva Respimat oraz Seebri Breezhaler tworzą grupę limitową 201.2 *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe*. Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, iż Spiriva Respimat nie została zakwalifikowana jako komparator w AE ze względu na odmienną postać leku tj. tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, natomiast wnioskowana technologia ma postać proszku do inhalacji. W opinii analityków Agencji przyjęcie powyższego założenia nie jest zasadne. Szczegółowy komentarz znajduje się w rozdz. 5.3.3 niniejszej AWA.

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej metodą kosztów-użyteczności

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Brak jest opublikowanych dowodów dowodzących wyższości wnioskowanej technologii.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK?	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Tym niemniej w ramach AW przeprowadzono testowanie jedynie jednego z zalecanych dla dyskontowania wariantów (0% dla kosztów i efektów zdrowotnych).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Odnaleziono dwie publikacje adekwatne do problemu decyzyjnego oraz przyjętych w modelu stanów. Ostatecznie wybrano publikację o metodologii określania użyteczności zgodnej z wytycznymi NICE (pomiar użyteczności z wykorzystaniem EQ-5D).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.4.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W przedstawionej AE wybrano technikę minimalizacji kosztów. W związku z brakiem badań RCT udowadniających wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, w opinii analityków Agencji wybrano odpowiednią technikę analityczną. Analogiczne postępowanie wyboru techniki analitycznej przedstawiono w rekomendacji refundacyjnej *PBAC 2014* oraz *SMC 2014*. Jednakowoż w przypadku oceny *PBAC 2014* jako komparator przedstawiono jedynie TIO, natomiast w rekomendacji *SMC 2014* dodatkowo dokonano porównania z bromkiem aktydyny. Jako komparatory do ocenianej analizy wybrano TIO oraz GLY. Wskazane komparatory uznano za właściwe, gdyż są one zgodne z obecną praktyką kliniczną. Natomiast uwzględniony w rekomendacji *SMC* bromek aktydyny nie jest refundowany w Polsce, dlatego też jego nieuwzględnienie nie stanowi ograniczenia przedłożonej analizy. Warto także zwrócić uwagę, iż analiza minimalizacji kosztów oceniana przez *SMC* obejmowała 5 letni horyzont czasowy. Model przekazany wraz z wnioskiem obejmuje zaledwie 1 rok, jednak w związku z faktem, iż jedynym kosztem różniącym w modelu jest koszt porównywanych technologii medycznych, wydłużenie horyzontu analizy nie będzie miało wpływu na wnioskowanie z analizy, zatem przyjęty horyzont uznano za właściwy. Odnaleziono również jeden abstrakt konferencyjny *Ismaila 2014* dotyczący analizy ekonomicznej kosztów-efektywności porównującą UMEC vs. TIO u pacjentów z POChP. Odnaleziony abstrakt został przedstawiony w AE wnioskodawcy. W analizie *Ismaila 2014* przyjęto dożywotni (20 letni

horyzont czasowy) dla porównania UMEC vs. TIO. W modelu uwzględniono zaostżenia, koszty opieki, przyjęto założenie o równym koszcie miesięcznego stosowania UMEC oraz TIO. Jako wyniki przedstawiono lata życia, lata życia skorygowane o jakość oraz koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość. W analizie tej wykazano dominację terapii UMEC nad TIO, jednakowoż warto zauważyć, iż wartość inkrementalnego QALY wyniosła zaledwie 0,0009 QALYG, przy również niewielkiej różnicy kosztów. W związku z uzyskanymi tak małymi różnicami w efektach zdrowotnych, wykazanymi ww. analizie ekonomicznej przyjętą w ramach analizy podstawowej technikę analityczną (minimalizację kosztów) oraz strukturę modelu uznano za właściwe.

W aneksie dołączonym do AE przedstawiono analizę kosztów-użyteczności. Analizę oparto na dołączonym w ramach uzupełnień analizy względem Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych badaniu NCT01313650

W związku z przyjętym dożywotnym horyzontem analizy przeprowadzono ekstrapolację wyników z tegoż badania (o okresie obserwacji 3 mies.) na horyzont analizy, co wiąże się z ograniczeniem wiarygodności analizy. Warto jednak zauważyć, iż w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant uwzględniający 1 roczny horyzont czasowy, gdzie współczynnik ICUR osiągnął wartość -152 881,91 zł/QALYG, a więc nie zmieniło to wnioskowania z AE. Porównując model oraz wyniki uzyskane przez wnioskodawcę w CUA z jedyną odnaniezoną opublikowaną CUA (abstrakt konferencyjny *Ismaila 2014*), należy zauważyć, iż:

- w ramach tych dwóch analiz przyjęto różne kategorie kosztowe (w modelu wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszt farmakoterapii UMEC lub TIO). Stanowi to ograniczenie przedłożonego modelu i zostało uzasadnione przez wnioskodawcę brakiem długookresowych danych dot. m.in. częstości występowania zaostżeń, czy kosztów monitorowania leczenia. Ze względu na ww. niepewność wnioskodawca przeprowadził AW w ramach której uwzględnił również inne koszty towarzyszące leczeniu POChP. Należy pokreślić, iż pomimo zwiększenia się wartości ICUR względem tego uzyskanego w analizie podstawowej o 21%, wnioskowanie z analizy nie uległo zmianie (UMEC nadal był dominujący względem TIO). Warto tu podkreślić, iż potencjalnym ograniczeniem tego wariantu AW może być zaczerpnięcie wartości innych kosztów aktualnych na 2008 r. (zgodnie ze wskazaniem autorów publikacji *Jahnz-Różyk 2011*);
- inkrementalny efekt zdrowotny wykazany w przedłożonym modelu (0,106 QALYG) jest dużo większy niż ten uzyskany w abstrakcie konferencyjnym *Ismaila 2014* (0,0009 QALYG). Niemniej jednak należy zauważyć, iż skuteczność kliniczna w analizie *Ismaila 2014* została określona w oparciu o porównanie pośrednie, natomiast w przedłożonym aneksie na podstawie nieopublikowanych danych z badania NCT01313650. Różnica w efektach zdrowotnych pomiędzy UMEC a TIO uwzględniona w analizie *Ismaila 2014* w odniesieniu do FEV1, wyniosła dla 12 tyg. – 0,018 L, zaś dla 24 tyg. – 0,004 L. Widocznym jest więc, iż różnica w efektach zdrowotnych uwzględniona w przedłożonej CUA (równa [] – po 12 tyg.), [] niż ta uwzględniona w odnaniezonej analizie ekonomicznej. Powyższe mogło być więc przyczyną różnic w wykazanych wynikach zdrowotnych uzyskanych w ww. modelach. Ponadto w analizie *Ismaila 2014* nie podano źródła dla przyjętych użyteczności, co uniemożliwia porównanie pomiędzy przedmiotowymi CUA metod wykorzystanych do określenia użyteczności stanów zdrowia, co również może uzasadniać różnicę w inkrementalnych efektach.;
- w przedłożonej CUA przyjęto, iż horyzont czasowy analizy jest dożywotni (kończy się w chwili osiągnięcia przez pacjenta 100 lat). Mając na uwadze, iż wiek w jakim pacjent wchodzi do modelu wynosi 64,2 lata, oznacza to, iż maksymalny czas przebywania pacjenta w modelu jest równy ok. 36 lat. Jest to horyzont dłuższy niż ten przyjęty w analizie *Ismaila 2014*, tym niemniej oba horyzonty zostały określone jako dożywotnie.

5.4.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W przedłożonej wraz z wnioskiem analizie ekonomicznej uwzględniono jedynie koszty UMEC, GLY oraz TIO. Zaimplementowane koszty są zgodne z obowiązującym na dzień złożenia wniosku obwieszczeniem MZ. W początkowej fazie weryfikacji wątpliwość wzbudził fakt, iż nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Wnioskodawca przedstawił jednak wyjaśnienie, iż w ocenie rezygnacji z badania ogółem oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC i GLY, takie samo stwierdzenie przedstawiono również w odniesieniu do porównania UMEC vs. TIO. W związku z powyższym koszt leczenia działań niepożądanych nie jest kosztem różniącym i jego nieuwzględnienie nie stanowi ograniczenia wiarygodności wnioskowania z analizy.

W ramach przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności również nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych. Powyższe można rozważać jako ograniczenie wiarygodności analizy, warto jednak zauważyć, iż w przedstawionych wynikach z badania klinicznego NCT01313650 []

. W związku z powyższym wnioskodawca nie uwzględnił ich w przedłożonej CUA. Warto tu podkreślić, iż badanie NCT01313650 jest badaniem nieopublikowanym, co ograniczało w pewien sposób jego wiarygodność (brak opublikowanego tekstu powodował, iż nie było możliwe zweryfikowanie wszystkich punktów skali Jadad – szczegółowa ocena jakości tegoż badania znajduje się w rozdz. 4.1.3.2. niniejszej AWA). Istotnym jest również fakt, podkreślany także przez wnioskodawcę, iż dane dot. skuteczności zostały zaczerpnięte z badania o stosunkowo krótkim okresie obserwacji (3 mies.) Powoduje to, iż zaszła konieczność ich ekstrapolacji na dożywni horyzont czasowy. Implikuje to również brak danych dot. długookresowej skuteczności bądź bezpieczeństwa. To natomiast zostało przywołane jako powód dla nieuwzględnienia w analizie podstawowej CUA kosztów innych niż koszt farmakoterapii (co zostało opisane w poprzednim rozdziale). Dodatkowo przy interpretacji uzyskanych wyników należy pamiętać, iż wynik uzyskany

Powyższe może dodatkowo uzasadnić różnicę w inkrementalnym efekcie zdrowotnym pomiędzy CUA wnioskodawcy, a tym opisanym w analizie *Ismaila 2014*.

W oszacowaniach dotyczących odwzorowania naturalnej progresji choroby oparto się na danych z publikacji *Falschetti 2004*, zgodnie z wyjaśnieniem wnioskodawcy publikacja ta została odnaleziona w trakcie przeprowadzonego przeglądu niesystematycznego. Powyższe może stanowić ograniczenie wiarygodności ocenianej AE, należy jednak zauważyć, iż publikacja ta została wykorzystana wyłącznie w analizie CUA, która stanowiła aneks do AE (CMA) przedłożonej wraz z wnioskiem o refundację.

5.4.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W procesie weryfikacji zidentyfikowano niespójność pomiędzy analizami przekazanymi przez wnioskodawcę, polegającą na przyjęciu różnego podejścia do produktów leczniczych z grupy 201.2 refundowanych w ryczałcie. W przedłożonej wraz z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Incruse analizie ekonomicznej, TIO refundowane w ryczałtowej odpłatności dla pacjenta zostało przyjęte jako komparator dla wnioskowanej interwencji. Natomiast przy określonym w przedłożonej APD schemacie PICO TIO w odpłatności ryczałtowej nie stanowi komparatora dla UMEC. Powyższe stanowi pewną niespójność przyjętej metodologii, należy jednak zauważyć, iż przedstawienie w AE wyników porównania ze wszystkimi produktami leczniczymi refundowanymi w ramach wnioskowanej grupy limitowej, w tym również komparatorami odpłatnymi w postaci ryczałtu pozwala na zaprezentowanie pełniejszych wyników i nie stanowi to ograniczenia wiarygodności ocenianej AE. Analogiczną niespójność zidentyfikowano w przypadku produktu leczniczego Spiriva Respimat (bromek tiotropium), którego niezakwalifikowanie jako komparator w AE uzasadniono przez rozbieżność w postaci leków (UMEC w postaci proszku do inhalacji oraz TIO w postaci roztworu do inhalacji). W opinii analityków Agencji rozbieżność pomiędzy postaciami nie jest tak znaczna aby eliminowało to produkt leczniczy Spiriva Respimat jako potencjalny komparator. Wnioskodawca wykonał walidację konwergencji, w ramach której dokonano porównania z analizami minimalizacji kosztów przedstawionymi w rekomendacjach refundacyjnych *SMC 2014* oraz *PBAC 2014*, a także z analizą kosztów-efektywności z publikacji *Ismaila 2014*. Publikacja *Ismaila 2014* dostępna jest jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, a jej wyniki wskazują na bardzo niewielką przewagę UMEC nad TIO. W rekomendacjach refundacyjnych *SMC 2014* oraz *PBAC 2014* tak samo jak w ocenianej AE wybrano technikę minimalizacji kosztów.

W ramach walidacji Agencji sprawdzono poprawność wprowadzonych do modelu formuł, a także wykonano próbę zidentyfikowania innych analiz dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego. W ramach prowadzonych działań nie zidentyfikowano błędów w ocenianym modelu.

W ramach walidacji przedłożonego modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz konwergencji. Brak walidacji zewnętrznej uzasadniono brakiem opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją. W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono poprawność formuł, przeprowadzono AW oraz oceniono uzyskane wyniki względem wyników oczekiwanych. W ramach walidacji konwergencji odniesiono się do wspomnianych powyżej rekomendacji *SMC* oraz *PBAC*, jednak w związku z faktem iż w rekomendacjach opisana została metodologia minimalizacji kosztów stwierdzono, iż zestawienie wyników nie jest możliwe. Odniesiono się także do analizy *Ismaila 2014*. Publikacja ta zawiera analizę kosztów-użyteczności w przedmiotowym problemie. Zwrócono uwagę na oszacowany wynik zdrowotny (0,0009 QALY), który znacząco różnił się od oszacowanego w analizie wnioskodawcy (0,1 QALY). Jako przyczynę rozbieżności uzyskanych efektów podano różne badania kliniczne na których oparto analizy, badanie RCT porównujące bezpośrednio UMEC vs. TIO w AE wnioskodawcy oraz

porównanie pośrednie w analizie *Ismaila 2014*. Zwrócono także uwagę, iż możliwe że w publikacji *Ismaila 2014* przyjęto odmienny zestaw użyteczności, jednak z uwagi na fakt iż publikacja *Ismaila 2014* dostępna jest jedynie w ramach abstraktu konferencyjnego, brak jest danych o przyjętych wartościach użyteczności, a także innych założeniach, które mogły mieć wpływ na oszacowane wyniki.

Wątpliwości może budzić fakt, iż w wartościach użyteczności stanów zdrowia przyjętych w analizie podstawowej wartość dla stanu GOLD C jest wyższa niż dla stanu GOLD B. Niemniej jednak należy zauważyć, iż stan GOLD B jest stanem oznaczającym mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzeń, ale charakteryzującym się dużym nasileniem objawów, natomiast stan GOLD C odpowiada wyższemu ryzyku wystąpienia zaostrzeń lecz jednocześnie mniejszemu nasileniu objawów POChP. Zatem wyższa wartość użyteczności przyjęta dla stanu GOLD C oznaczającego mniejsze nasilenie objawów i duszności, niż dla stanu GOLD B, odzwierciedla istotny wpływ nasilenia objawów na jakość życia pacjentów. Dlatego też należy uznać, iż uwzględniony rozkład użyteczności jest zgodny ze specyfiką oceny POChP wg wytycznych *GOLD 2015* i nie stanowi to ograniczenia przedłożonej analizy.

5.4.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z opublikowaniem w dn. 25 lutego 2016 r. przez MZ nowego obwieszczenia ws. listy leków refundowanych analitycy Agencji wykonali obliczenia własne implementujące do modelu CUA założenie o zmianie ceny wyznaczającej podstawę limitu w grupie limitowej 201.2. Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 25 lutego 2016 r. cena produktu leczniczego Seebri Breezhaler (glikopironium) stanowi podstawę limitu.

Tabela 34. Wyniki obliczeń własnych z perspektywy NFZ

Parametr	UMEC	TIO
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]	- 1 952,46	
Efekt [QALY]	7,936	7,830
Efekt inkrementalny [QALY]	0,106	
ICUR [zł/QALY]	-18 392,41	

Zgodnie z przedstawionymi powyżej obliczeniami różnica kosztów pomiędzy porównywanymi interwencjami zmniejszyła się o 66,08 zł, przy takim samym oszacowanym efekcie co spowodowało zmianę wartości współczynnika ICUR z -19 014,95 zł/QALY na -18 392,41 zł/QALY.

W związku ze zmianą podstawy limitu w grupie 201.2 wzrosła kwota dopłaty dla pacjenta,

W analizie minimalizacji kosztów przeprowadzono obliczenia uwzględniające zmianę podstawy limitu na GLY w ramach analizy wrażliwości, zatem nie było konieczności wykonywania obliczeń własnych Agencji.

5.5. Komentarz Agencji

W ocenianej AE, przedłożonej wraz z wnioskiem, przedstawiono porównanie UMEC vs. TIO oraz UMEC vs. GLY za pomocą minimalizacji kosztów. W związku z brakiem badań dowodzących wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorami wybór techniki analitycznej uznano za poprawny. W ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanego wskazania odnaleziono jedynie abstrakt konferencyjny *Ismaila 2014*. W odnalezionej analizie zastosowano analizę kosztów efektywności, jednak oszacowane efekty inkrementalne były bardzo niewielkie, natomiast w analizach ocenianych przez SMC oraz PBAC zastawano analogiczną technikę analityczną jak w analizie przedłożonej wraz z wnioskiem o objęcie refundacją.

Podczas prowadzonej weryfikacji przedłożonej CMA nie zidentyfikowano błędów w przyjętych założeniach oraz wprowadzonych do modelu danych.

W ramach prowadzonej weryfikacji stwierdzono jedynie rozbieżność pomiędzy zastosowanym podejściem do komparatorów w poszczególnych analizach. Znaczne wątpliwości wzbudził fakt, iż nie uwzględniono jako komparatora produktu leczniczego Spiriva Respimat, co zostało wyjaśnione przez wnioskodawcę przez wskazanie odmiennej postaci farmaceutycznej w stosunku do wnioskowanej interwencji tj. proszek do inhalacji

w przypadku produktu Incruse oraz roztworu do inhalacji w przypadku produktu Spiriva Respimat. Rozbieżności zidentyfikowano także w przypadku podejścia do TIO dostępnego dla pacjentów w odpłatności ryczałtowej, która to wg schematu PICO, przedstawionego w APD, nie jest komparatorem, jednakowoż w AE została uwzględniona w oszacowaniach. W ocenie Agencji przedstawienie wyników dla porównania również z TIO w odpłatności ryczałtowej, umożliwia zaprezentowanie szerszego obrazu rozważanego problemu decyzyjnego, a więc nie stanowi ograniczenia ocenianej analizy.

W początkowej wersji analizy nie przedstawiono obliczeń zgodnych z art. 13 ustawy o refundacji. Powyższe wyjaśniono faktem, iż w badaniu *Donohue 2013* wykazano wyższość wnioskowanej technologii + leczenie doraźne lekami refundowanymi nad PLC, w ramieniu którego również stosowano leczenie doraźne. W związku z brakiem w AKL wnioskodawcy dowodów wykazujących wyższość UMEC nad komparatorami, zdaniem analityków Agencji zachodziły okoliczności związane z art. 13 Ustawy o refundacji. Powyższe zostało przekazane w piśmie informującym o niespełnieniu wymagań minimalnych. W ramach odpowiedzi na ww. pismo wnioskodawca przekazał aneks do AE oparty na badaniu NCT01313650

W wyniku przekazania tegoż badania w ramach załączonego do AE wnioskodawcy aneksu przekazano również analizę kosztów-użyteczności dla porównania UMEC vs TIO. W świetle przedstawionych dowodów przedłożenie analizy minimalizacji kosztów oraz kosztów użyteczności w ramach aneksu do AE uznano za poprawne metodologicznie i formalnie. W stosunku do drugiego komparatora z analizy minimalizacji kosztów, tj. GLY, Agencja pozostaje na stanowisku, iż zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 Ustawy o refundacji. Jednak w związku z faktem, iż w ocenianej analizie założono, że brak jest różnic w efektach zdrowotnych uzyskiwanych w wyniku stosowania UMEC i GLY, oszacowania wynikające z zapisów w § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań można uznać za tożsame.

W ramach prowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych CUA odnaleziono jedną publikację *Ismaila 2014*. Publikacja ta dostępna jest jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, jednak zwrócono uwagę, iż efekt oszacowany w ramach ocenianej analizy (0,106 QALYG) znacznie różni się od efektu przedstawionego w publikacji *Ismaila 2014* (0,0009 QALYG). Powyższe może wynikać, z faktu iż analiza wnioskodawcy została wykonana na podstawie badania RCT porównującego bezpośrednio UMEC vs. TIO, natomiast w publikacji *Ismaila 2014* oszacowań dokonano na podstawie porównania pośredniego, jak również prawdopodobnym wykorzystaniem ww. CUA innych źródeł dla użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia. Szczegółowy komentarz dot. możliwych przyczyn tych różnic znajduje się w rozdz. 5.4.1. AWA.

W ramach weryfikacji przedłożonej w aneksie CUA również nie odnaleziono błędów metodologicznych, czy strukturalnych w modelu. Jako ograniczenie wiarygodności tej analizy można jednakże wskazać: krótki okres obserwacji w nieopublikowanym badaniu NCT01313650 (3 mies.) – co implikowało konieczność ekstrapolacji wyników z badania na horyzont dożywni,

. Tym niemniej przy interpretacji wyników CUA należy pamiętać, iż jest to jedynie analiza dodatkowa dla porównania UMEC vs TIO, a analizę podstawową dla tego porównania stanowi CMA, przedłożona wraz z wnioskiem o refundację. Jednakże należy zauważyć, iż niezależnie od przyjętej techniki analitycznej stosowanie UMEC vs TIO jest opłacalne (– w zależności od rozpatrywanej odpłatności TIO, zaś dla CUA UMEC jest technologią dominującą nad TIO – z perspektywy NFZ, lub jest kosztowo-efektywny – z perspektywy wspólnej).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Analizę przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji produktu leczniczego Incruse (umeklidynium w dawce 55 µg) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).”

Horyzont czasowy

W AWB wnioskodawcy przyjęto 3-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2016 – 2018. Jednakże zgodnie z przedłożonym modelem, horyzont analizy obejmuje *de facto* 2 lata i 8 miesięcy (od maja 2016 r. do końca 2018 r.) Powyższe uzasadnione zostało zakładanym terminem rozpoczęcia refundacji leku Incruse. Wnioskodawca wskazuje na brak informacji dot. wprowadzenia na rynek potencjalnej konkurencji, zmiany cen uwzględnionych w analizie lub zmiany podstawy limitu w przedmiotowej grupie limitowej. Wskazano, iż wnioskowanie dla dłuższego horyzontu czasowego cechowałoby się dużą niepewnością.

Perspektywa

- płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ),
- pacjenta – ze względu na współpłacenie świadczeniobiorcy;

Kluczowe założenia

W ramach AWB rozważano dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym produkt leczniczy Incruse nie jest refundowany, założono dodatkowo, iż kształt grupy limitowej 201.2 nie ulegnie zmianie w przyjętym horyzoncie czasowym,
- scenariusz nowy, w którym lek Incruse jest refundowany ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej przy poziomie odpłatności 30%, w ramach grupy limitowej 201.2 *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe*;

W analizie podstawowej brano pod uwagę koszty związane ze stosowaniem refundowanych długo działających leków antycholinergicznych należących do grupy limitowej 201.2, których wskazania obejmują leczenie podtrzymujące u pacjentów z POChP. Zużycie tych technologii określone zostało w postaci liczby rocznych pacjentoterapii. Do oszacowania powyższego wykorzystano dane NFZ dot. liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych produktów leczniczych z przedmiotowej grupy limitowej dla lat 2012–2015, które następnie ekstrapolowano na przyjęty horyzont czasowy przy zastosowaniu trendów logarytmicznych lub liniowych.

Prognozy przejścia przez Incruse części rynku leków z grupy limitowej 201.2 uwzględniały założenie, że wnioskowana technologia nie będzie przejmować udziałów leków dostępnych za odpłatnością ryczałtową (produkty Spiriva). Powyższe podyktowane było faktem, iż dopłata świadczeniobiorcy za opakowanie jednostkowe leków z opłatą ryczałtową jest znacznie niższa niż dopłata pacjenta do leku Incruse. W związku z tym mało prawdopodobne jest, aby chory zdecydował się na zmianę leku, a tym samym na większą dopłatę. Ponadto leki wydawane za odpłatnością ryczałtową finansowane są ze środków publicznych w ciężkiej postaci POChP. Jednakże autorzy analiz wnioskodawcy wzięli pod uwagę, że niewielki odsetek chorych z ciężką postacią POChP może preferować produkt Incruse ze względu na *znacznie bardziej przystępną formę inhalacji* oraz łatwiejszy w użyciu inhalator, w związku z czym wariant uwzględniający niewielkie przejmowanie udziałów leku Spiriva (ryczałt) został uwzględniony w ramach scenariusza minimalnego. Wnioskodawca założył również,

że preparat Incruse nie będzie przejmował rynku leków o odmiennej postaci farmaceutycznej (umeklidynium jest w postaci proszku do inhalacji, podczas gdy Spiriva Respimat - w postaci roztworu do inhalacji).

Zdaniem analityków Agencji argument dot. odmiennej postaci farmaceutycznej jest niewystarczający, więc przejmowanie rynku produktów w postaci roztworów do inhalacji powinno zostać uwzględnione w analizie podstawowej. Należy zauważyć, że wnioskodawca uwzględnił przejmowanie rynku wszystkich leków z poziomem odpłatności 30% (również o innej postaci farmaceutycznej) jedynie w ramach wariantu dodatkowego analiz, nie analizując powyższego w wariantach skrajnych (minimalnym oraz maksymalnym). Fakt wykonania ww. wariantu dodatkowego poddaje pod wątpliwość przyjęte założenie o nieuwzględnieniu Spiriva Respimat jako komparatora i wprowadza pewną niespójność logiczną w założeniach analizy podstawowej.

Udziały w rynku długo działających leków antycholinergicznym należących do grupy limitowej 201.2 określono w oparciu o dane NFZ, opublikowane w formie komunikatów DGL dla lat 2012-2015, dot. informacji o ilości zrefundowanych opakowań poszczególnych preparatów. Biorąc pod uwagę, iż zgodnie z danymi WHO każde opakowanie uwzględnione w analizie zawiera taką samą liczbę DDD, wnioskowanie na podstawie liczby sprzedanych opakowań (a nie DDD) jest zasadne.

Wnioskodawca przyjął, że *prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Incruse będzie kształtować się na takim samym poziomie jak w przypadku produktu Seebri Breezhaler w początkowym okresie jego refundacji (od września 2014 r.)* Wybór ww. leku podyktowany był przede wszystkim [redacted], a także dostępnością danych sprzedażowych glikopironium, dla których można przeanalizować dynamikę sprzedaży po wprowadzeniu refundacji. Prognozowana liczba sprzedanych opakowań leku Incruse wynosi 40 851, 137 410 oraz 168 140 opakowań dla lat 2016 (od maja) – 2018. Założono, że rozkład przejęcia udziałów poszczególnych leków należących do grupy limitowej 201.2 i wydawanych przy odpłatności 30%, przez lek Incruse będzie proporcjonalny do udziału tych leków w omawianej grupie.

Ze względu na fakt, iż analiza wnioskodawcy opierała się o dane dot. liczby zrefundowanych opakowań produktów leczniczych, które odzwierciedlają rzeczywiste zużycie zasobów w populacji docelowej, nie wprowadzano do obliczeń współczynnika *compliance*.

Scenariusz istniejący oraz nowy analizowane były w 3 wariantach: minimalnym, podstawowym i maksymalnym. W poniższej tabeli zestawiono informacje dot. różnic pomiędzy powyższymi wariantami.

Tabela 35. Różnice pomiędzy założeniami analizowanych wariantów: podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym

Opis założeń	Parametr	
	Sprzedaż leku Incruse [liczba opakowań]	Przejmowanie udziałów
Scenariusz podstawowy		
- roczna sprzedaż leku Incruse będzie na takim samym poziomie jak preparatu Seebri Breezhaler w odpowiadającym początkowym okresie refundacji i będzie ona uzyskana w wyniku przejęcia udziałów lekom z grupy 201.2, wydawanych przy odpłatności na poziomie 30% (bez uwzględnienia leku Spiriva Respimat) proporcjonalnie do ich udziałów w tak zawężonej grupie;	2016 r. – 40 851 2017 r. – 137 410 2018 r. – 168 140	- leki o poziomie odpłatności 30% i o tej samej postaci farmaceutycznej
Scenariusz minimalny		
- 1% przewidywanej sprzedaży preparatu Incruse zostanie uzyskany w wyniku przejęcia sprzedaży leków z grupy 201.2 wydawanych za odpłatnością ryczałtową, zaś pozostała sprzedaż zostanie uzyskana poprzez proporcjonalne odebranie udziałów lekom o odpłatności 30% (bez Spiriva Respimat);	2016 r. – 40 851 2017 r. – 137 410 2018 r. – 168 140	- leki o tej samej postaci farmaceutycznej, przyjęcie odsetka sprzedaży leku Incruse uzyskanej w wyniku przejęcia sprzedaży leku Spiriva, wydawanego przy odpłatności ryczałtowej, na poziomie 1%;
Scenariusz maksymalny		
- przyjęto liniową prognozę sprzedaży preparatu Seebri Breezhaler, która cechuje się większym wzrostem sprzedaży.	2016 r. – 40 851 2017 r. – 184 620 2018 r. – 335 283	- leki o poziomie odpłatności 30% i o tej samej postaci farmaceutycznej
Wariant dodatkowy		
- refundacja Incruse wpłynie na liczbę zrefundowanych opakowań wszystkich produktów leczniczych z grupy limitowej 201.2 zakwalifikowanych do kategorii odpłatności 30%	2016 r. – 40 851 2017 r. – 137 410 2018 r. – 168 140	- leki o poziomie odpłatności 30%, bez względu na postać farmaceutyczną,

Opis założeń	Parametr	
	Sprzedaż leku Incruse [liczba opakowań]	Przejmowanie udziałów
Wariant alternatywny przedłożony wraz z uzupełnieniami analiz względem wymagań minimalnych		
- produkt leczniczy Incruse przejmie udziały zarówno leków o odpłatności 30%, jak i odpłatności ryczałtowej, z uwzględnieniem również odbierania udziałów produktu leczniczego Spiriva Respimat.	2016 r. – 40 851 2017 r. – 137 410 2018 r. – 168 140	- leki należące do grupy 201.2 wydawane zarówno przy odpłatności ryczałt jak i 30%, bez względu na postać farmaceutyczną;

Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy

Obecnie produkt leczniczy Incruse nie jest finansowany ze środków publicznych. Zgodnie z informacjami zawartymi w analizach, wnioskodawca zakłada objęcie wnioskowanej technologii refundacją w ramach już istniejącej grupy limitowej: 201.2 *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe*. Powyższe argumentowane jest faktem, iż umeklidynium charakteryzuje się podobnym działaniem terapeutycznym oraz skutecznością, co substancje należące do powyższej grupy (bromek tiotropium, bromek glikopironium). Ponadto zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wskazanie dla leku Incruse obejmuje *podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*, które to wskazanie jest tożsame z tym, w ramach którego refundowane są niektóre leki z grupy limitowej 201.2. W związku z powyższym, a także ze względu na fakt, iż wszystkie ww. substancje należą do grupy długo działających antagonistów receptorów muskarynowych (LAMA), wnioskowanie o włączenie do istniejącej grupy limitowej jest zasadne i zgodne z art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji. Wnioskowany poziom odpłatności wynosi 30%. Nie zaproponowano instrumentu podziału ryzyka.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym zawartym w *ChPL Incruse: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*. Wnioskodawca przyjął, że rzeczywistą populację docelową stanowią pacjenci chorzy na POChP, u których uzasadnione jest włączenie terapii podtrzymującej oraz, którzy stosują aktualnie refundowane leki cholinergiczne z grupy leków LAMA (Spiriva, Seebri Breezhaler, Spiriva Respimat). Liczebność tak określonej populacji docelowej oszacowano na podstawie danych NFZ (DGL) o liczbie zrefundowanych opakowań ww. produktów leczniczych z grupy limitowej 201.1 dla lat 2012-2015, które następnie ekstrapolowano na przyjęty horyzont czasowy.

Wnioskodawca założył, że prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Incruse będzie kształtować się na takim samym poziomie jak w przypadku produktu Seebri Breezhaler w początkowym okresie jego refundacji (od września 2014 r.), a rozkład przejęcia udziałów poszczególnych leków należących do grupy limitowej 201.2 i wydawanych przy odpłatności 30% przez lek Incruse będzie proporcjonalny do udziału tych leków w omawianej grupie. W poniższej tabeli zestawiono dane dot. udziałów w liczbie zrefundowanych opakowań leków z grupy 201.2 dla scenariusza nowego (dane obejmują scenariusz podstawowy, w którym wnioskowana technologia przejmuje udziały leków wydawanych za odpłatnością 30% oprócz produktu Spiriva Respimat).

Tabela 36. Udziały w rynku produktów leczniczych LAMA w latach 2012 – 2018 (scenariusz nowy, wariant podstawowy)

Rok	Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	Spiriva, proszek do inhalacji w kapsułkach, 0,018 mg/daw. 30 kaps. (blistry)		Spiriva, proszek do inhalacji w kapsułkach, 0,018 mg/daw. 30 kaps. (blistry + Handihaler)		Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	Incruse 55 µg proszek do inhalacji, podzielony
		30%	Ryczałt	30%	Ryczałt		
Odpłatność	30%	30%	Ryczałt	30%	Ryczałt	30%	30%
2012	0,00%	24,27%	60,41%	4,83%	10,47%	0,01%	-
2013	0,00%	25,82%	61,62%	4,49%	8,06%	0,01%	-
2014	1,42%	26,24%	61,54%	4,14%	6,65%	0,01%	-
2015 (I-VII)	11,29%	22,55%	55,15%	3,17%	5,75%	2,09%	-

Rok	Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	Spiriva, proszek do inhalacji w kapsułkach, 0,018 mg/daw. 30 kaps. (blistry)		Spiriva, proszek do inhalacji w kapsułkach, 0,018 mg/daw. 30 kaps. (blistry + Handihaler)		Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	Incruse 55 µg proszek do inhalacji, podzielony
2016	12,89%	17,73%	47,56%	2,52%	4,94%	10,70%	3,67%
2017	10,13%	12,41%	43,70%	1,76%	4,54%	16,33%	11,13%
2018	9,31%	10,66%	40,71%	1,51%	4,23%	21,10%	12,48%

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty aktualnie stosowanych leków LAMA oraz wnioskowanej technologii. Założono równocześnie, że ze względu na specyfikę omawianej jednostki chorobowej (choroba przewlekła) pacjenci stosują wyłącznie refundowane produkty lecznicze z tej grupy.

Należy zauważyć, że nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych jako jednej z kategorii kosztowych, jednakże biorąc pod uwagę, że wnioskowana technologia należy do tej samej grupy leków co inne technologie uwzględnione w AWB (LAMA), a w AKL nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla najważniejszych punktów końcowych analizy bezpieczeństwa., nieuwzględnienie powyższych kosztów jest zasadne.

Koszty wnioskowanej technologii

Tabela 37. Ceny opakowania leku Incruse uwzględnione w AWB wnioskodawcy

Lek	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]
Incruse, 1 inhalator Ellipta zawierający 30 dawek			

Koszty pozostałych leków LAMA

W poniższej tabeli zestawiono ceny pozostałych leków LAMA z grupy 201.2, uwzględnione w AWB wnioskodawcy. Dane aktualne są na dzień złożenia wniosku, natomiast weryfikacja przeprowadzona przez analityków Agencji wykazała, że zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (z dn. 25 lutego 2016 r., Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz .27) zmianie uległ produkt leczniczy wyznaczający podstawę limitu finansowania w grupie limitowej 201.2 (aktualnie jest to Seebri Breezhaler). W związku z powyższym zmieniły się koszty refundacji ponoszone zarówno przez NFZ jak i pacjentów dla każdego z niżej przedstawionych leków. Uwzględnienie zmiany podstawy limitu zostało przedstawione w ramach niniejszej AWA w rozdziale 6.3.3. *Obliczenia własne Agencji.*

Tabela 38. Ceny opakowań pozostałych leków LAMA uwzględnione w AWB wnioskodawcy

Lek (kategoria odpłatności)	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit finansowania [zł]
Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg (30%)	107,25	115,83	121,62	136,41
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną (30%)	110,96	119,84	125,83	140,62
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną (ryczałt)	110,96	119,84	125,83	140,62
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną + Handihaler (30%)	115,92	125,19	131,45	140,62
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną + Handihaler (ryczałt)	115,92	125,19	131,45	140,62
Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną (30%)	114,92	124,11	130,32	140,62

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB Wnioskodawcy dotyczących liczebności populacji.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Aktualnie	2016	2017	2018
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	79 214	91 458	101 486	110 704
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	-	-	-
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	-	Min: 3 358 Prawd: 3 358 Max: 3 358	Min: 11 294 Prawd: 11 294 Max: 15 174	Min: 13 820 Prawd: 13 820 Max: 27 558

* wyrażone w postaci liczby rocznych pacjentoterapii. Wnioskodawca nie przedstawił danych dot. populacji wyrażonych jako liczba pacjentów;

Należy zauważyć, że wnioskodawca nie przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej w oparciu o dane epidemiologiczne, a wykorzystał do tego historyczne dane NFZ dot. sprzedaży leków z grupy LAMA. Powyższe argumentowane było brakiem możliwości przedstawienia wiarygodnych oszacowań w oparciu o dane epidemiologiczne. Wskazano również, iż dane NFZ są najlepszymi dostępnymi danymi w zakresie informacji o liczbie zrefundowanych opakowań produktów leczniczych w Polsce i dotyczą rzeczywistych warunków stosowania leków. Dla celów analizy wpływu na budżet, która ma oszacować inkrementalne wydatki związane z refundacją nowej interwencji, wspieranie się na zużyciu zasobów, które bazuje na liczbie rocznych pacjentoterapii skalkulowanej z realnego zużycia leków, będzie najbardziej wiarygodne. W świetle powyższego wyjaśnienia omawiane podejście nie stanowi ograniczenia niniejszej analizy.

W poniższej tabeli zestawiono oszacowania liczebności populacji docelowej oraz wielkości grupy chorych, w której wnioskowana technologia zostanie zastosowana, które zaprezentowano w opiniach eksperckich dla leku Incruse. Wielkości wskazywane przez ekspertów różnią się znacząco pomiędzy sobą, a ponadto wyrażają liczbę pacjentów, a nie pacjentolata terapii, co uniemożliwia porównanie z oszacowaniami wnioskodawcy. W związku z tym odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych analizujących inne założenia populacyjne.

Tabela 40. Oszacowania ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji chorych

Populacja	Prof. dr hab. med. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	[REDAKTOWANE]	Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	-	(...) szacunkowa liczba osób leczonych cholinolitykami wyniesie (...) około 750 tys. osób – dot. pacjentów ze wskazaniem do terapii skojarzonej LABA/LAMA	-
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku, u których wnioskowana technologia będzie stosowana	70% pacjentów z populacji docelowej	Moim zdaniem docelowo około 250 tys. osób	Prawdopodobnie ok. 20% populacji, która dotychczas stosowała leki przeciwcholinergiczne.

Wyniki wariantu podstawowego AWB wnioskodawcy zweryfikowane przez analityków Agencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy, uzyskanymi dla perspektywy NFZ, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Incruse (umeklidynium) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 46,7 tys. zł, 168,4 tys. zł oraz 214,3 tys. zł dla kolejnych lat przyjętego horyzontu czasowego.

Z perspektywy pacjenta, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Incruse (umeklidynium) wiązać się będzie ze wzrostem wydatków świadczeniobiorcy o ok. 2,7 tys. zł, 16,8 tys. zł oraz 26,0 tys. zł kolejno dla lat 2016–2018.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – analiza podstawowa [zł]

Koszty leków [zł]	Perspektywa NFZ			Perspektywa pacjenta		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Scenariusz istniejący						
Seebri Breezhaler						
Spiriva						
Spiriva (Handihaler)						
Spiriva Respimat						
Incruse						
Suma	131 835 340	144 223 277	155 588 574	24 986 492	30 036 672	34 753 921
Scenariusz nowy						
Seebri Breezhaler						
Spiriva						
Spiriva (Handihaler)						
Spiriva Respimat						
Incruse						
Suma	131 882 051	144 391 651	155 802 827	24 989 234	30 053 432	34 779 935
Koszty inkrementalne						
Seebri Breezhaler						
Spiriva**						
Spiriva (Handihaler) **						
Spiriva Respimat *						
Incruse						
Suma	46 710	168 374	214 252	2 742	16 760	26 014

* w wariantcie podstawowym analizy wnioskodawca założył, że produkt leczniczy Incruse nie będzie przejmował udziałów leku Spiriva Respimat, ze względu na inną postać farmaceutyczną, dlatego koszty inkrementalne dla Spiriva Respimat wynoszą 0;

** różnice w kosztach związanych z lekiem Spiriva wynikają z przejmowania przez wnioskowaną technologię rynku leku Spiriva wydawanego jedynie z odpłatnością 30%;

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Założono, że prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Incruse będzie kształtować się na takim samym poziomie jak w przypadku produktu Seebri Breezhaler w początkowym okresie jego refundacji. Oszacowania wykonano w oparciu o historyczne dane NFZ.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto horyzont trwający 2 lata i 8 miesięcy obejmujący lata 2016 (od maja)-2018
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia przyjęte w analizie wnioskodawcy zgodne są ze stanem na dzień złożenia wniosku. Jednakże w dniu 25 lutego 2016 r. opublikowane zostało nowe Obwieszczenie Ministra Zdrowia (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz .27), zgodnie z którym zmianie uległ produkt leczniczy wyznaczający podstawę limitu w grupie 201.2, a tym samym koszty ponoszone przez NFZ oraz pacjenta dla każdego z leków w ww. grupie. Uwzględnienie zmiany podstawy limitu zostało przedstawione w ramach niniejszej AWA w rozdziale 6.3.3. Obliczenia własne Agencji.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	W analizie podstawowej wnioskodawca założył, że ze względu na inną postać farmaceutyczną (proszek vs roztwór do inhalacji), wnioskowana technologia nie będzie przejmowała rynku produktu Spiriva Respimat. Równocześnie wykonany został wariant dodatkowy analizy, uwzględniający przejmowanie rynku dla ww. leku, w którym wykazano oszczędności z perspektywy świadczeniobiorcy, a więc przedmiotowe założenie analizy podstawowej stanowi pewną niespójność logiczną.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE/?	W AKL wnioskodawcy wskazano, iż Spiriva Respimat nie stanowi komparatora dla wnioskowanego leku, ze względu na inną postać farmaceutyczną. Założenie to jest niezgodne z uwzględnieniem przejmowania rynku przez Incruse również od tego leku, co przyjęto w ramach analizy dodatkowej. Ponadto przyjęto, że produkty wydawane za odpłatnością ryczałtową również nie będą stanowić technologii alternatywnych ze względu na różnice w kosztach z punktu widzenia świadczeniobiorcy, podczas gdy uwzględniono przejmowanie rynku od tych właśnie leków w ramach wariantu minimalnego. Zostało to uargumentowane wygodniejszym i łatwiejszym w użyciu inhalatorem.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	-	Wnioskowana technologia nie jest objęta refundacją, w związku z czym nie są dostępne dla niego dane raportowane przez NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Zgodnie z informacjami zawartymi we wniosku roczna wielkość dostaw dla roku 1 i 2 wynosić będzie odpowiednio 40 851 oraz 137 410 opakowań. Powyższe dane tożsame są z założeniami przyjętymi w niniejszej AWB odpowiednio dla lat 2016 (od maja) i 2017, dla wariantu podstawowego. Jednakże w AWB wnioskodawcy uwzględniono również rok 2018, dla którego przyjęto liczbę opakowań w wysokości 168 140, we wniosku refundacyjnym nie zadeklarowano natomiast liczby opakowań zapewnionych dla 3 roku. Należy również zauważyć, że wielkości przedstawione we wniosku są niższe niż te, które przyjęto dla 2 roku wariantu maksymalnego (184 620).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach refundacji aptecznej z poziomem odpłatności: 30%

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz analityka znajduje się w rozdziale 6.1.1. <i>Opis modelu wnioskodawcy</i> niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Wnioskodawca wykonał analizę wariantów skrajnych (minimalnego oraz maksymalnego) dla analizy z perspektywy NFZ. Jak również przedstawił wariant dodatkowy w ramach, którego przedstawił wyniki AWB przy założeniu, że Incruse będzie przejmować udziały w rynku również od produktu Spiriva Respimat. Wnioskodawca nie wykonał analizy wrażliwości dla parametrów przyjętych arbitralnie tj. założenia o 1% przejęciu rynku leków z grupy 201.2 wydawanych za odpłatnością ryczałtową.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według Wnioskodawcy

Wnioskodawca nie wskazał żadnych ograniczeń wykonanej analizy wpływu na budżet.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

- zdaniem analityków Agencji AWB wnioskodawcy powinna obejmować analizę wrażliwości dla parametrów przyjętych arbitralnie tj. założenia o 1% przejęciu rynku leków z grupy 201.2 wydawanych za odpłatnością ryczałtową,
- w swoich analizach wnioskodawca ekstrapolował dane historyczne NFZ na przyjęty horyzont czasowy (lata 2016-2018) wykorzystując linie trendu liniowego lub logarytmicznego. Nie podano jednak sposobu w jaki dobrano metodę regresji, co budzi pewne wątpliwości. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w wariancie maksymalnym wnioskodawca testował przyjęcie innego trendu wzrostu sprzedaży dla leku Seebri Breezhaler (liniowego) niż w analizie podstawowej, co skutkowało równocześnie wzrostem przewidywanej sprzedaży leku Incruse,
- w modelu wnioskodawcy przyjęto, że prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Incruse będzie kształtować się na takim samym poziomie jak w przypadku produktu Seebri Breezhaler w początkowym okresie jego refundacji (od września 2014 r.). Powyższe założenie argumentowane było zbliżoną ceną wnioskowanej technologii i ww. leku, a także dostępnością danych dla jego sprzedaży, jednakże w opinii analityków Agencji nie stanowi to merytorycznego uzasadnienia przyjętej metodyki i stanowi ograniczenie niniejszej analizy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W przedłożonej AWB wnioskodawca wykonał analizę wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) z perspektywy płatnika publicznego.

W wariancie minimalnym założono, że 1% prognozowanej sprzedaży Incruse zostanie uzyskany w wyniku przejęcia udziałów w rynku leków z grupy 201.2 wydawanych za odpłatnością ryczałtową. Inkrementalne wydatki NFZ dla powyższego wariantu analizy w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego wynosiły: 30,3 tys. zł, 113,1 tys. zł oraz 146,6 tys. zł.

Natomiast w wariancie maksymalnym przyjęto liniową prognozę sprzedaży preparatu Seebri Breezhaler (a tym samym wnioskowanej technologii), co skutkowało zwiększeniem wielkości sprzedaży Incruse. Inkrementalne wydatki NFZ dla tego wariantu wyniosły 64,0 tys. zł, 342,2 tys. zł oraz 683,1 tys. zł dla kolejnych lat analizowanego horyzontu czasowego. Szczegółowy opis założeń powyższych wariantów został przedstawiony w rozdz. 6.1.1. *Opis modelu wnioskodawcy* niniejszej AWA.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które znacząco wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Jednakże w czasie prac nad AWA opublikowane zostało nowe Obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zmianie uległ lek stanowiący podstawę limitu w grupie 201.2, a tym

samym zmieniły się koszty ponoszone przez NFZ oraz świadczeniobiorcę dla każdego z leków w ww. grupie limitowej. Aktualnie podstawę limitu stanowi produkt leczniczy Seebri Breezhaler (glikopironium). W związku z powyższym obliczenia własne Agencji polegały na zaimplikowaniu do modeli przedłożonych przez wnioskodawcę nowej podstawy limitu. Poniżej zestawiono wynik dla wariantu podstawowego analizy.

W związku z powyższym, dla wariantu podstawowego AWB z perspektywy płatnika publicznego inkrementalne koszty wyniosą 0 zł dla każdego roku analizowanego horyzontu czasowego. Wariant ten uwzględnia przejmowanie rynku jedynie od leków wydawanych za odpłatnością 30%. Natomiast z perspektywy pacjenta, koszty inkrementalne w wariantcie podstawowym kształtować się będą na poziomie 49,4 tys. zł, 185,1 tys. zł oraz 240,2 tys. zł dla lat 2016-2018. Generowanie kosztów z perspektywy świadczeniobiorcy wynika z faktu, iż dopłata pacjenta do każdego produktu leczniczego jest różna.

W wyniku zmiany podstawy limitowej koszty ponoszone przez pacjenta za jedno opakowanie wnioskowanej technologii

Tabela 43 Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za poszczególne leki z grupy limitowej 201.2 przy podstawie limitu określonej na Seebri Breezhaler

Lek	Kod EAN	PO	WDS [zł]
Incruse (umeklidyniowy bromek), proszek do inhalacji, podzielony, 55 µg	5909991108953	30%	
Seebri Breezhaler (glikopironium), proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	5909991000882	30%	40,86
Spiriva (tiotropium), proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	5909990985111	30%	45,07
Spiriva (tiotropium), proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	5909990985111	ryczałt	7,41
Spiriva (tiotropium), proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	5909990985128	30%	50,69
Spiriva (tiotropium), proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	5909990985128	ryczałt	13,03
Spiriva Respimat (tiotropium), roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	5909990735839	30%	49,56

6.4. Komentarz Agencji

W ramach przedłożonej analizy wpływu na budżet wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Incruse przejmować będzie rynek od technologii posiadających tą samą postać farmaceutyczną oraz wydawanych za odpłatnością 30%. Jednakże w ramach wariantu minimalnego założono, że wnioskowana technologia przejmie część rynku produktu Spiriva, wydawanego za odpłatnością ryczałtową, co argumentowane było wygodniejszym i łatwiejszym w użyciu inhalatorem Ellipta. Ponadto wykonano dodatkowy wariant analizy, w którym przyjęto przejmowanie rynku leku Spiriva Respimat, który jest w postaci roztworu do inhalacji (podczas gdy Incruse jest w postaci proszku do inhalacji). Inna postać farmaceutyczna była powodem nieuwzględnienia ww. leku w analizie podstawowej, co zdaniem analityków Agencji jest argumentem niewystarczającym, ze względu na podkreślone przez wnioskodawcę takie samo wskazanie oraz zbliżoną cenę obu leków. Należy też zwrócić uwagę, że wyniki analizy dodatkowej (uwzględniającej przejmowanie rynku Spiriva Respimat) wykazały oszczędności z perspektywy świadczeniobiorcy dla wszystkich lat analizowanego horyzontu czasowego. Biorąc pod uwagę, że założenia analizy dodatkowej oraz wariantu minimalnego zostały dobrze uargumentowane i są uzasadnione, nieprzyjęcie ich w ramach analizy podstawowej wydaje się być niespójne logicznie. W opinii Agencji najbardziej prawdopodobnym wariantem analizy wpływu na budżet byłby wariant uwzględniający zarówno przejmowanie rynku leku Spiriva Respimat (o odmiennej postaci farmaceutycznej) jak i produktów leczniczych wydawanych za odpłatnością ryczałtową (finansowanych w leczeniu ciężkiej postaci POChP). Należy zaznaczyć, że w analizach przedłożonych w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wykonał wariant alternatywny, przyjmując powyższe założenia. Wyniki przedmiotowego wariantu wskazują, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Incruse koszty płatnika publicznego ulegną obniżeniu o 0,8 mln zł, 2,5 mln zł i 2,9 mln zł dla kolejnych lat przyjętego horyzontu czasowego (2016-2018). Zaimplikowanie do modelu faktu, że zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia zmianie uległ lek wyznaczający podstawę limitu w grupie limitowej 201.2, nie zmieniło wnioskowania w wariantcie dodatkowym. Po wprowadzeniu powyższej zmiany koszty ponoszone przez NFZ ulegną obniżeniu u 0,8 mln zł, 2,4 mln zł oraz 2,9 mln zł dla lat 2016-2018.

Warto również zauważyć, że w APD wnioskodawcy dokonano analizy i wyboru interwencji opcjonalnych do analiz HTA dla produktu Incruse, wskazując na tiotropium oraz glikopironiowy bromek (oba w postaci proszku do inhalacji). W związku z tym, podejście przyjęte w ramach AWB opisane powyżej tzn. przyjęcie w ramach wariantu minimalnego oraz analizy dodatkowej technologii niewybranych jako alternatywne, również stanowi pewną niespójność.

W ramach AWB wnioskodawcy nie przeprowadzono oszacowań populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych. Oparto się na informacjach zawartych w komunikatach NFZ (DGL) dot. zrefundowanych opakowań produktów leczniczych z grupy limitowej 201.1. Powyższe nie stanowi ograniczenia niniejszej analizy. Jednakże liczebności populacji oraz prognozy sprzedażowe wyrażone zostały w postaci pacjentolat terapii co uniemożliwia określenie faktycznej liczebności populacji i porównanie przyjętych założeń z danymi literaturowymi lub wskazaniami ekspertów. Sensownym wydaje się zastosowanie RSS, którego mechanizm uwzględniałby limit obciążenia płatnika publicznego

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z informacjami zawartymi w przedłożonej analizie racjonalizacyjnej (AR) proponowanym źródłem oszczędności z perspektywy płatnika publicznego jest obniżenie ceny zbytu netto dla leku Zeffix (lamivudinum) do poziomu 150 zł (od 1 stycznia 2016 r.) Przedmiotowy produkt leczniczy jest dostępny w ramach programu lekowego B.1 (Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD – 10 B18.1)) oraz B.43 (Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem (ICD – 10 B18. W tym B18.0, B18.1, B18.8, B18.9; B19 w całości; C82; C83; Z94) i w związku z tym jest dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Zgodnie z obwieszczeniem aktualnym na dzień złożenia wniosku UCZ leku wynosiła 210,6 zł (CZN – 195 zł), natomiast w aktualnym Obwieszczeniu MZ z dn. 25 lutego 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz .27) CZN została obniżona do 150 zł. Zaproponowane rozwiązanie zgodne jest z art. 25 pkt 14 lit. c. Ustawy o refundacji.

W poniższej tabeli zestawiono dane AR wnioskodawcy. Należy zaznaczyć, że zaproponowane rozwiązanie generuje oszczędności pokrywające również wydatki wykazane w wariantcie maksymalnym AWB wnioskodawcy.

Tabela 44. Wyniki analizy racjonalizacyjnej.

Parametr	Wydatki płatnika publicznego [zł]		
	2016	2017	2018
Wydatki inkrementalne w scenariuszu podstawowym AWB	46 710	168 374	214 252
Oszczędności wynikające z obniżenia CZN leku Zeffix do 150 zł	826 385	826 385	826 385
Oszczędności inkrementalne po uwzględnieniu zaproponowanego rozwiązania	779 675	658 011	612 133

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Incruse (bromek umeklidynium) we wskazaniu podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.01.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *umecclidinium*, *Incruse*, *Ellipta*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne. W odnalezionych rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na porównywalną skuteczność bromku umeklidynium, bromku aklidyny, bromku tiotropium oraz bromku glikopironium. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla Incruse (bromek umeklidyniowy)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2014	Leczenie rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)	Rekomendacja pozytywna. Profil bezpieczeństwa określono jako porównywalny z innymi lekami z grupy LAMA. Wyniki metaanalizy wskazywały, iż nie było znaczących różnic między UMEC a bromkiem aklidyny, bromku tiotropium oraz bromku glikopironium. Opłacalność stosowania UMEC wykazano za pomocą analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej w 5-letnim horyzoncie czasowym.
PBAC 2014	Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)	Rekomendacja pozytywna. PBAC odniósł się pozytywnie do objęcia refundacją UMEC niemniej jednak wskazał, iż uznaje jego stosowanie za umiarkowanie korzystne i wskazuje, iż powinien być on stosowany jako kolejna opcja terapeutyczna dla chorych z POChP obok bromku tiotropium, glikopironium czy aklidynium. W ocenianym porównaniu UMEC i TIO, zarówno profil bezpieczeństwa jak i skuteczność określono na podobnym poziomie. Zwrócono jednak uwagę, iż wartościowym byłoby przedstawienie porównania z GLY oraz bromkiem aklidynium, zwracając uwagę, iż opłacalność powinna być określona na podstawie porównania minimalizacji kosztów z bromkiem aklidynium.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Belgia	75%-85%	Refundacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Nie
Bułgaria	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Chorwacja	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Cypr	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Czechy	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Dania	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Estonia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Finlandia	35%	Refundacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Nie
Francja	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Grecja	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Hiszpania	90%	Refundacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Nie
Holandia	100%	Refundacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Nie
Irlandia	100%	Refundacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Nie
Islandia	100%	Refundacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Nie
Liechtenstein	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Litwa	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Luksemburg	100%	Refundacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Nie
Łotwa	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Malta	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Niemcy	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Norwegia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Portugalia	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Rumunia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Słowacja	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Słowenia	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Szwajcaria	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Szwecja	100%	Refundacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Nie
Węgry	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Wielka Brytania	100%	Refundacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Nie
Włochy	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Incruse jest dostępny w obrocie w 13 krajach UE i EFTA, a finansowany w 9 (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W przypadku Hiszpanii, Finlandii oraz Belgii poziom refundacji wynosi odpowiednio: 90%, 35% i 75-85%. We wszystkich państwach finansowanie Incruse jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono stanowiska własne poszczególnych ekspertów praktyki klinicznej. Wszyscy eksperci opowiedzieli się za finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanego leku, jako kolejnego leku z grupy LAMA, o zbliżonej skuteczności do obecnie refundowanych leków z tej grupy. Jeden z ekspertów wskazał dodatkowo, iż UMEC będzie stosowany u części chorych przyjmujących obecnie TIO lub GLY, a więc wskazał możliwość zastąpienia przez Incruse u części pacjentów terapii prowadzonej przyjętymi w ramach przedłożonych analiz komparatorów.

Tabela 47. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii


Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. med. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc</p>	<p>1. Skuteczność kliniczna w monoterapii (vide Trivedi i wsp.)</p> <p>2. Skuteczność kliniczna w połączeniu z innymi lekami wziewnymi (steroidami, długodziałającymi β_2-mimetykami (vide Siler) (...)).</p>	<p><i>Powinna być finansowana.</i></p>	<p>Istotnie poprawia czynność płuc (FEV₁).</p> <p>Redukuje ilość zaostrzeń.</p> <p>Poprawia jakość życia.</p> <p>Bardzo istotna jest redukcja zaostrzeń POChP.</p> <p>Stosowanie tego leku zmniejszy ilość hospitalizacji i koszty leczenia z powodu zaostrzeń.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc</p>	<p>Rekomendacje polskie oraz światowe zalecają stosowanie w leczeniu POChP długo działających leków przeciwcholinergicznym w monoterapii lub w skojarzeniu z długo działającymi beta 2 mimetykami lub zamiennie.</p> <p>Polecają stosowanie długo działających leków, a nie krótko działających antycholinergików mimo, że leczenie krótko działającymi jest tańsze, gdyż zmniejszenie częstości dawkowania bardziej gwarantuje stosowanie pacjentów do zaleceń terapii.</p>	-	<p>W Polsce wszystkie stosowane w leczeniu POChP wziewne leki przeciwcholinergiczne długo działające są dotychczas refundowane. Wszystkie mają podobną skuteczność. Nie widzę powodu, aby ten lek z tej samej grupy, o podobnej skuteczności nie był refundowany.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> Bromek umeklidynium jest cholinolitykiem z potwierdzoną skutecznością 24 godzinna podczas stosowania 1x na dobę – porównywalną ze skutecznością glikopyrronium i tiotropium, które są już objęte 30% refundacją. Bromek umeklidynium poprawia czynność płuc, zmniejsza objawy duszności, poprawia jakość życia i zmniejsza ryzyko zaostrzeń. Profil bezpieczeństwa bromku umeklidynium jest porównywalny z placebo Bromek umeklidynium podawany jest w nowoczesnym niskooporowym, łatwym w użyciu inhalatorze. 	-	<ul style="list-style-type: none"> Bromek umeklidynium należy do podstawowej grupy leków rozszerzających oskrzela stosowanych w POChP. Objęcie refundacją bromku umeklidynium nie zwiększy puli chorych leczonych cholinolitykami zastąpi częściowo inne leki z tej samej grupy Bromek umeklidynium znajdzie zastosowanie u części chorych dotychczas otrzymujących tiotropium lub glikopyrronium które są objęte refundacją w podtrzymującym leczenie rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u chorych na POChP
<p>Prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc</p>	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z najnowszymi trendami leczenia i wytycznymi zarówno europejskimi jak i polskimi długodziałające leki antycholinergiczne (LAMA) powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu POChP u 	-	<p>Lek Incruse (bromek umeklidynium) powinien być refundowany ze środków publicznych ze względu na jego walory kliniczne. W badaniach klinicznych udowodniono wpływ tego leku na poprawę jakości</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>pacjentów należących do kategorii B, C i D w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, natomiast w przypadku pacjentów z kategorii A są zalecane jako leczenie drugiego rzutu. Decyzje o leczeniu podejmowane są indywidualnie zależnie od aktualnego stanu klinicznego choroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Długodziałające leki antycholinergiczne LAMA przyczyniają się do złagodzenia objawów POChP, zmniejszenia hiperinflacji płuc oraz częstości występowania zaostrzeń. Wykazano również, że regularne ich stosowanie poprawia stan zdrowia pacjenta. • Wielu pacjentów leczonych z powodu POChP wskazuje na występowanie duszności w godzinach nocnych i wczesnoporannych mimo stosowanego leczenia, dlatego ważne jest stosowanie leczenia zabezpieczającego pacjenta 24-godziny na dobę. <p>Ekspert wymienia w tym miejscu referencje.</p>		<p>życia chorych na POChP poprzez lepszą kontrolę objawów, mniejszej zapotrzebowanie na leki „ratunkowe”, redukcje liczby zaostrzeń, poprawę czynności płuc. Aktywność Incruse obejmuje także godziny nocne, co wpływa na lepszą kontrolę objawów nocnych. Lek stosuje się 1x/dobę, co poprawia także wykonywanie zaleceń lekarskich przez chorych. Zaletą jest również korzystny profil bezpieczeństwa stosowania bromku umeklidyny. Incruse jest umieszczony w tabeli leków wziewnych ultradługodziałających rekomendowanych u chorych na POChP przez światowy standard GOLD w wersji 2016 i wcześniejszych.</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W poniższej tabeli zaprezentowana stanowisko organizacji reprezentującej pacjentów dot. wnioskowanej technologii

Tabela 48. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	Objawy, konsekwencje choroby najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie objęte wnioskowanym wskazaniem
	<p><i>Incruse (umeklidyniowy bromek) jest lekiem mającym zastosowanie w celu łagodzenia objawów przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) u osób dorosłych.</i></p> <p><i>Bromek umeklidyniowy jest antagonistą receptorów muskarynowych, które kontrolują napięcie mięśni układu oddechowego. Zastosowanie leku wywołuje rozluźnienie mięśni dróg oddechowych, co ułatwia oddychanie chorym z POChP i pomaga utrzymać drożność światła oskrzeli u chorych.</i></p> <p><i>Zastosowanie antagonistów receptorów muskarynowych jest standardem w leczeniu POChP. Jako leki rozszerzające oskrzela zajmują czołowe miejsce w schemacie terapii tej choroby od łagodnej postaci, poprzez umiarkowaną i ciężką POChP.</i></p> <p><i>Dołączenie kolejnego leku z tej grupy do grona leków refundowanych zwiększy zakres możliwości terapeutycznych zarówno dla lekarza jak i dla chorego.</i></p>	<p><i>Brak powodów.</i></p>	<p><i>Przeglądając badania kliniczne z udziałem leku Incruse (umeklidyniowy bromek) można stwierdzić, że jest to lek skuteczny w terapii POChP. Poprawia parametry sprawności wentylacyjnej płuc u chorych na POChP średnio o 127 ml więcej niż placebo po 12 tygodniach leczenia i o 115 ml więcej po 24 tygodniach leczenia, nie wykazując zjawiska tachyfilaksji. To poprawa zauważalna przez chorych, przekładająca się na zmniejszenie uczucia duszności w 24 tygodniowej obserwacji podczas badania klinicznego. Dodatkowo lek ten istotnie wpływa na jakość życia chorych mierzona kwestionariuszem ze szpitala św. Jerzego (SGRQ). Wyniki SGRQ poprawiły się o -7,90 co jest wysoce istotne statystycznie ($p < 0,001$) a jest to uznane narzędzie do oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia chorych na POChP. Po zastosowaniu Incruse (umeklidyniowy bromek) nastąpiła poprawa w zakresie minimalnej istotnej klinicznie zmiany (MCID) co potwierdza wcześniejsze obserwacje dotyczące tego leku. Dodatkowo lek zmniejszył ilość zaostrzeń i zapotrzebowanie na leki ratunkowe stosowane z powodu duszności.</i></p>	<p><i>Dla chorych z POChP najbardziej dotkliwym objawem choroby jest duszność.</i></p> <p><i>Duszność wysiłkowa nasilająca się wraz z progresją choroby powoduje, że chory stroni od wysiłku fizycznego, a poprzez to (brak treningu mięśniowego) nasila się zjawisko duszności. Przerwanie tej samonakręcającej się spirali powoduje, że chory aktywizuje się, co przekłada się na skuteczność terapii POChP.</i></p> <p><i>Objawy choroby tj. kaszel, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej przyczyniają się do potęgowania uczucia inwalidztwa i usuwania się chorych z aktywnego życia społecznego.</i></p> <p><i>Chorzy z POChP dostosowują swoje życie do przebiegu choroby, która nie powstaje z dnia na dzień. Lata palenia i przewlekający się proces zapalny wpływają na zachowanie chorego. Stopniowo rezygnuje on z aktywności i przyzwyczajają się do ograniczeń wywołanych objawami choroby. Przewlekłe niedotlenienie organizmu wraz z często występującymi zaburzeniami krążenia mózgowego może prowadzić do zaburzeń funkcji poznawczych oraz zmian nastroju i zachowania (nerwice lub depresja). Dlatego bardzo ważne jest szybkie rozpoznanie i wdrożenie terapii.</i></p> <p><i>Przewlekła obturacyjna choroba płuc to choroba wielonarządowa rozpoczynająca się w płucach, ale dotycząca również: układ krążenia, układ krępinienia, układ mięśniowy, układ kostny, ośrodkowy układ nerwowy. Im dłużej trwa, tym większe spustoszenie powoduje w całym organizmie. Wcześniej rozpoznana i odpowiednio leczona daje nadzieje na normalne życie.</i></p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.12.2015 r., znak PLR.4600.3079.2015.KB (data wpływu do AOTMiT 17.12.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345. z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Incruse (umeklidyniowy bromek), proszek do inhalacji, podzielony, 55 µg, 30 dawek, EAN 5909991108953. Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia wnioskowana technologia ma być stosowana we wskazaniu *do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*.

Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP, ICD-10 J44.8) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych. Rozpoznanie POChP ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, spirometrycznego i radiologicznego klatki piersiowej. Badanie spirometryczne jako podstawowe, umożliwia również monitorowanie przebiegu choroby i ocenę skuteczności leczenia. Badanie gazometryczne krwi, echokardiografia i EKG mogą posłużyć jako badania dodatkowe, pomocne w ocenie ewentualnych powikłań choroby. Według aktualnych zaleceń kryterium diagnostycznym dla obturacji jest obniżenie wskaźnika FEV1/FVC poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w 2004 r. określiła liczbę chorych na POChP na 64 mln, a umieralność z powodu POChP na 3 mln osób w skali światowej. Według aktualnej „Europejskiej Białej Księgi Płuc” (2013) wydawanej przez *European Respiratory Society (ERS)*, europejskie wskaźniki chorobowości kształtują się w zakresie 5-10% populacji. Do czynników ryzyka wystąpienia POChP należą m.in. palenie tytoniu (ok. 80% przypadków POChP), zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego w miejscu pracy lub zamieszkania, infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne, palenie bierne, nadreaktywność oskrzeli/astma, uwarunkowania genetyczne. Przewlekła obturacyjna choroba płuc może trwać kilkadziesiąt lat.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazała jako komparatory TIO (w postaci proszku do inhalacji oraz odpłatności 30%) oraz GLY. O ile wskazanie samych substancji czynnych nie budziło wątpliwości Agencji (są to substancje czynne zalecane do stosowania przez wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazywane jako komparatory przez ekspertów praktyki klinicznej), to wybranie w ramach ADP i AKL jako jednego z komparatorów jedynie TIO w postaci proszku do inhalacji oraz przy 30% poziomie odpłatności zostało uznane przez Agencję za nieprawidłowe. Powyższe budziło tym większe wątpliwości gdyż w ramach AE i AWB uwzględniono również jako komparator TIO przy ryczałtowym poziomie odpłatności, zaś w wariantcie minimalnym AWB uwzględniono również inną postać farmaceutyczną TIO.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy skuteczności klinicznej UMEC vs TIO i GLY wnioskodawca przedstawił wyniki porównań pośrednich. Dodatkowo dla porównania UMEC vs TIO przedstawił wyniki badania H2H – NCT02207829.

Również dla porównania UMEC vs GLY nie wykazano znamienych statycznie i klinicznie różnic pomiędzy tymi interwencjami w odniesieniu do analogicznych klinicznych punktów końcowych.

W porównaniach pośrednich nie wykazano natomiast IS różnic zarówno dla porównania UMEC vs TIO jak i GLY. Powyższe wskazywałoby na porównywalną skuteczność UMEC względem komparatorów (przede wszystkim GLY z uwagi na brak innych dowodów) w odniesieniu do uzyskania poprawy czynności płuc. Nie przedstawiono dowodów dla skuteczności praktycznej.

Najważniejszym ograniczeniem przedłożonej AKL był brak badań długookresowych bezpośrednio porównujących UMEC vs TIO i vs GLY.

Analiza bezpieczeństwa

[REDAKTOWANE] . Analiza opierała się o wyniki porównania bezpośredniego na podstawie badania NCT02207829.

Natomiast dla porównania wnioskowanej technologii vs GLY wykonano porównanie pośrednie przez PLC. Wyniki wskazywały na 3,26x wyższą szansę utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie UMEC niż GLY. Dla pozostałych punktów końcowych nie osiągnięto istotności statystycznej.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca przekazał aneks do AKL, w którym przedstawiono wyniki nieopublikowanego badania RCT NCT01313650. Przedmiotowe badanie wykazało [REDAKTOWANE]. Na podstawie powyższego dołączono także aneks do AE, w którym wykonano analizę kosztów użyteczności dla porównania UMEC vs. TIO. W związku z powyższym w niniejszej AWA oceniono obie analizy.

[REDAKTOWANE] Natomiast w przypadku porównania z TIO w odpłatności ryczałtowej, stosowanie UMEC jest tańsze, a koszt inkrementalny wynosi [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ. W porównaniu UMEC vs. GLY, stosowanie UMEC w miejsce GLY jest droższe o [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ.

Wyniki analizy wykonanej techniką kosztów-użyteczności wykazały, iż z perspektywy NFZ stosowanie UMEC w miejsce TIO jest zarówno tańsze jak i skuteczniejsze, współczynnik ICUR oszacowano na wartość -19 014,95zł/QALYG. Natomiast z perspektywy wspólnej stosowanie UMEC w miejsce TIO jest droższe o 107,94 zł i skuteczniejsze o 0,106 QALY, oszacowana przez wnioskodawcę wartość ICUR to 1 016,85 zł/QALYG, jest ona niższa od obecnego proggu opłacalności.

W związku z przedłożeniem randomizowanego badania NCT01313650, [REDAKTOWANE] do tego porównania nie zachodzą okoliczności związane z art. 13 Ustawy o refundacji. Natomiast w przypadku porównania UMEC vs. GLY nie przedstawiono badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem (w odniesieniu do FEV1 *trough*), zatem w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 Ustawy o refundacji. Jednak w związku z faktem, iż w ocenianej analizie uzyskiwane efekty zdrowotne wyrażone jako liczba lat życia skorygowanych o jakość są takie same dla UMEC oraz GLY oszacowania wynikające z zapisów w § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, są tożsame.

W związku z opublikowaniem nowego obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych, na dzień ukończenia AWA zmianie uległ produkt leczniczy na podstawie ceny, którego wyznaczana jest podstawa limitu w grupie limitowej 201.2 *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe*. W związku z powyższym dla analizy kosztów-użyteczności wykonano obliczenia własne uwzględniające obecną podstawę limitu. Wyniki oszacowań nie wykazały zmiany we wnioskowaniu z analizy. W przypadku analizy minimalizacji kosztów zmianę leku na podstawie, którego wyznaczana jest podstawa limitu finansowania przetestowano w ramach analizy wrażliwości jako Wariant 1. [REDAKTOWANE]

W ramach prowadzonej weryfikacji zidentyfikowano rozbieżność pomiędzy podejściem prezentowanym w AE wnioskodawcy, a przedstawionym w analizach schematem PICO, gdzie jako komparator przedstawiono także produkt Spiriva Respimat, natomiast w AE wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, iż ze względu na odmienną postać produktu Spiriva Respimat (roztwór do inhalacji) w stosunku do technologii wnioskowanej (proszek do inhalacji) produkt leczniczy Spiriva Respimat nie jest komparatorem. Rozbieżność zidentyfikowano także w przypadku podejścia do komparatorów o różnych poziomach odpłatności. Zgodnie z przedstawionym schematem PICO TIO w odpłatności ryczałtowej nie jest komparatorem dla UMEC w odpłatności dla pacjenta równej 30% limitu finansowania. Warto jednak zauważyć, iż przedstawienie wyników dla porównania z odpłatnością ryczałtową miało na celu zaprezentowanie szerszego obrazu rozważanego problemu decyzyjnego, zatem nie stanowi ograniczenia ocenianej analizy. Zwrócono także uwagę, iż w ramach analizy wrażliwości przetestowano jedynie zmianę stopy dyskontowej na 0%, co jest tylko częściowo zgodne

z wytycznymi Agencji, które to wskazują również przetestowanie wariantu obejmującego stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych. Powyższe implikuje niepewność wynikającą z braku oszacowanie, a w efekcie może stanowić ograniczenie wiarygodności ocenianej analizy.

W toku prowadzonych prac nie zidentyfikowano błędów w ocenianych modelach.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W AWB oszacowania populacyjne oraz prognozy sprzedażowe wykonano w oparciu o historyczne dane NFZ dot. sprzedanych opakowań leków z grupy limitowej 201.2 *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe*, co odzwierciedla rzeczywistą sytuację rynkową leków LAMA.

Wyniki analizy podstawowej wskazują na inkrementalne koszty związane z refundacją produktu leczniczego Incruse ponoszone przez płatnika publicznego, które wyniosą ok. 46,7 tys. – 214,3 tys. dla kolejnych lat przyjętego horyzontu czasowego. Z punktu widzenia pacjenta podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej wiązać się będzie z kosztami rzędu 2,7 tys. – 26,0 tys. dla lat 2016-2018. Nie zaproponowano instrumentu podziału ryzyka.

Wyniki AWB uwzględniające zmianę podstawę limitu w grupie 201.2, które uzyskane zostały poprzez wykonanie obliczeń własnych Agencji pokazały, że w wariancie podstawowym koszty NFZ wyniosą 0 zł dla omawianego horyzontu czasowego. Natomiast z perspektywy płatnika publicznego koszty inkrementalne w wariancie podstawowym kształtować się będą na poziomie 49,4 tys. zł, 185,1 tys. zł oraz 240,2 tys. zł dla lat 2016-2018.

W opinii analityków Agencji najbardziej prawdopodobny scenariusz powinien uwzględniać przejmowanie rynku leku Spiriva Respimat oraz produktów leczniczych wydawanych za odpłatnością ryczałtową. Powyższe założenia zostały przyjęte w ramach wariantu alternatywnego analiz, który przedłożony został wraz z uzupełnieniami względem wymagań minimalnych. Z perspektywy NFZ koszty w omawianym wariancie ulegną obniżeniu o 0,8 mln zł, 2,5 mln zł i 2,9 mln zł dla kolejnych lat przyjętego horyzontu czasowego (2016-2018). Uwzględnienie zmiany podstawy limitu nie spowodowało zmiany we wnioskowaniu w omawianym wariancie, a koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wykazały oszczędności w wysokości 0,8 mln zł, 2,4 mln zł oraz 2,9 mln zł dla lat 2016-2018.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W dwóch odnalezionych rekomendacjach - obu pozytywnych - zwraca się głównie uwagę na porównywalną skuteczność bromku umeklidynium, bromku aklidyny, bromku tiotropium oraz bromku glikopirionium.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Donohue 2013	<p>Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A: Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. <i>Respir Med</i> 2013, 2013 Oct;107: 1538-1546.</p> <p>Raport ClinicalTrials.gov do badania Donohue 2013 (NCT01313650) A 24-week evaluation of GSK573719/Vilanterol (62.5/25mcg) and components in COPD (DB2113373).</p> <p>Raport GlaxoSmithKline do badania Donohue 2013 (DB2113373) A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. http://www.gskclinicalstudyregister.com/study/113373?study_ids=DB2113373#ps</p>
Decramer 2014a	<p>Decramer M, Anzueto A, Kerwin E.: Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. <i>Lancet Respir Med</i> 2014;2:472-486.</p>
Maleki-Yazdi 2014	<p>Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A: Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. <i>Respir Med</i> 2014;108:1752-1760.</p>
GLOW 1	<p>D'Urzo, A.; Ferguson, G. T.; van Noord, J. A.; Hirata, K.; Martin, C.; Horton, R.; Lu, Y.; Banerji, D.; Overend, T. Efficacy and Safety of Once-Daily NVA237 in Patients With Moderate-to-Severe COPD: the GLOW1 Trial. <i>Respir Res.</i> 2011, 2011 Dec 7;12, 156</p> <p>Raport ClinicalTrials.gov do badania D'Urzo 2011. A Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of NVA237 Versus Placebo.</p>
GLOW 2	<p>Raport ClinicalTrials.gov do badania Kerwin 2012. 1-year Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Glycopyrronium Bromide (NVA237) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (GLOW2)</p> <p>Kerwin E, Héber J, Gallanger N, Overend T, Alagappan Z, Lu, Banerji D. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD over 52 weeks The GLOW 2 study. <i>Eur Respir J.</i> 2012 Nov;40(5):1106-14. doi: 10.1183/09031936.00040712.</p> <p>Raport ClinicalTrials.gov do badania Kerwin 2012. 1-year Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Glycopyrronium Bromide (NVA237) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (GLOW2).</p>
GLOW 7	<p>Wang C, Sun T, Huang Y, Humphries M, Bai L, Li L, Wang Q, Kho P, Firth R, D'Andrea P. Efficacy and safety of once-daily glycopyrronium in predominantly Chinese patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: the GLOW7 study. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.</i> 2015; 10: 57–68</p> <p>Raport ClinicalTrials.gov do badania Wang 2015. Efficacy, Safety and Tolerability of NVA237 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.</p>
SHINE	<p>Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M et al.: Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: The SHINE study. <i>European respiratory journal</i> 2013, 42: 1484-1494.</p> <p>Raport ClinicalTrials.gov do badania Bateman 2013. A Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Once-daily (q.d.) QVA149 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (SHINE).</p>
Feldman 2015	<p>Badanie 201316 (NCT02207829)</p>
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
PTChP 2014	<p>Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2014; 82 (3): 227-263</p>
GOLD 2015	<p>Zarząd GOLD, Światowa Inicjatywa Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc, Podręczny przewodnik rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, Aktualizacja 2015</p>
TSANZ 2015	<p>Yang I., Dabscheck E. i inni, The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2015 Current COPD Guidelines Committee, Version 2.42 (June 2015)</p>
ICSI 2013	<p>Anderson B, Conner K, Dunn C, Kerestes G, Lim K, Myers C, Olson J, Raikar S, Schultz H, Setterlund L. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Updated March 2013.</p>
CzPPS 2013	<p>Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, Sedlak V, Kocianova J, Zatloukal J, Hejduk K, Pracharova S; Czech Pneumological and Phthisiological Society. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. <i>Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.</i> 2013 Jun;157(2):189-201.</p>

ERS/ACP/ACCP/ATS 2011	Qaseem AQaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. <i>Ann Intern Med.</i> 2011 Aug 2;155(3):179-91
PBAC 2014	Public Summary Document– July 2014 PBAC Meeting, UMECLIDINIUM (as BROMIDE), 62.5 microgram/actuation, inhalation: powder for, 30 actuations, Incruse® Ellipta®, GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd,
SMC 2014	Scottish Medicines Consortium, umeclidinium, 55 micrograms, powder for inhalation (Incruse) SMC No. (1004/14)

Pozostałe publikacje

ChPL Incruse	Charakterystyka Produktu Leczniczego Incruse (12.2015 r.)
RMP 2014	Summary of the risk management plan (RMP) for Incruse (umeclidinium bromide). EMA/208283/2014; https://www.fimea.fi/documents/542809/835259/28030_Incruse_RMP_summary-EN.pdf
CHMP 2014	EMA/CHMP/68182/2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002809/WC500161966.pdf
Ismaila 2014	Ismaila A, Roberts G, Punekar YS, O'Leary M. Cost-effectiveness analysis of umeclidinium bro-mide compared to tiotropium bromide for symptomatic patients with COPD in the UK. <i>Value Health</i> 2014, Volume 17, Issue 7, Page A595

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza efektywności klinicznej dla leku Incruse stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [redacted], Kraków, 2015
- Załącznik 2. Aneks do analizy efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Incruse (umeklidynium 55µg) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc; [redacted]; Kraków 2016
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Incruse stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [redacted], Kraków, 2015
- Załącznik 4. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Incruse (umeklidynium, 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony) stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) – ANEKS; [redacted]; Kraków, luty 2016
- Załącznik 5. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Incruse stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [redacted], Kraków, 2015
- Załącznik 6. Produkt leczniczy Incruse (umeklidynium w dawce 55 µg) stosowany w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Analiza wpływu na budżet płatnika.- aneks (12.02.2016 r.); [redacted]; Kraków, luty 2016 r.
- Załącznik 7. Analiza racjonalizacyjna dla leku Incruse stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [redacted], Kraków, 2015